

Aus der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik im Dr. von
Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. D. v. Schweinitz

Retrospektive Studie über die Anwendung des Nd:YAG-Lasers in der Therapie von Hämangiomen im Kindesalter

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München



vorgelegt von
Kathrin Samweber
aus München

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Rainer Grantzow
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Robert-Dirk Zaak
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	27.10.2016

Für meine Mama

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	6
1.1 GRUNDLAGEN	6
1.1.1 Definition	6
1.1.2 Ätiologie	7
1.1.3 Epidemiologie	7
1.1.4 Klinischer Verlauf	8
1.1.5 Komplikationen	10
1.2 DIAGNOSTIK	12
1.2.1 Abgrenzung Hämangiom – vaskuläre Fehlbildung	13
1.2.2 Klassifizierung der Hämangiome	14
1.2.3 Sonographische Diagnostik	15
1.2.4 Weiterführende diagnostische Maßnahmen	16
1.3 THERAPIEOPTIONEN	16
1.3.1 Kryotherapie	18
1.3.2 Laser	19
1.3.3 Chirurgische Resektion	20
1.3.4 Systemische/medikamentöse Therapieverfahren	21
2. ZIEL DER STUDIE	24
3. MATERIAL UND METHODEN	25
3.1 DATENERHEBUNG	25
3.1.1 Patienten	25
3.1.2 Einteilungskriterien	25
3.1.3 Statistische Auswertung	27
3.2 THERAPIEMETHODEN	28
4. ERGEBNISSE	29
4.1 GESCHLECHT	29
4.2 ALTER	29
4.3 LOKALISATION	31
4.4 HÄMANGIOMTYP	33
4.5 HÄMANGIOMANZAHL	34
4.6 HÄMANGIOMGRÖÖE	34
4.7 BEGLEITDIAGNOSEN	37
4.8 LASERMETHODE	38
4.9 ANZAHL DER LASER-SITZUNGEN	40
4.10 THERAPIEERFOLG (ZUM ZEITPUNKT DER LETZTEN KLINISCHEN UNTERSUCHUNG)	44
4.11 EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN THERAPIEERFOLG	46

4.11.1 Zusammenhang Lokalisation und Erfolg.....	46
4.11.2 Zusammenhang Typ und Erfolg.....	48
4.11.3 Zusammenhang Größe und Erfolg.....	50
4.11.4 Zusammenhang Lasertyp, Anzahl der Sitzungen und Erfolg.....	52
4.12 RESIDUEN.....	54
5. DISKUSSION	56
5.1 MATERIAL UND METHODEN	56
5.1.1 Patienten.....	56
5.1.2 Einteilungskriterien.....	57
5.1.3 Statistik Auswertung	58
5.1.4 Therapiemethoden	59
5.2 ERGEBNISSE.....	60
5.2.1 Geschlecht.....	60
5.2.2 Alter.....	61
5.2.3 Lokalisation.....	61
5.2.4 Hämangiomtyp.....	62
5.2.5 Hämangiomanzahl.....	63
5.2.6 Hämangiomgröße.....	63
5.2.7 Begleitdiagnosen.....	64
5.2.8 Lasermethode.....	66
5.2.9 Anzahl der Lasersitzungen	66
5.2.10 Therapieerfolg.....	67
5.2.11 Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg.....	69
5.2.12 Residuen.....	72
6. ZUSAMMENFASSUNG	73
7. LITERATURVERZEICHNIS	75
8. DANKSAGUNG	80

1. Einleitung

1.1 Grundlagen

1.1.1 Definition

Infantile Hämangiome, im Volksmund Blutschwämmchen genannt, sind gutartige, proliferierende Tumore des Gefäßendothels mit einer charakteristischen Endothelhyperplasie und sekundärer Ausbildung von Gefäßlumen. Bei der Geburt sind sie meist noch nicht vorhanden, sondern entstehen in der Regel erst Tage bis Wochen postpartal und bilden sich später spontan über einige Jahre wieder zurück [15, 16, 22]. Meistens sind Hämangiome auf der Haut lokalisiert, vereinzelt sind auch innere Organe wie die Leber betroffen [5, 34, 58]. Hierbei ist selten zu beobachten, dass sich bei Befall innerer Organe auf der Haut keine Läsionen befinden.

Hämangiome sind in ihrer Antigen-Struktur dem Plazentagewebe ähnlich [28, 46]. Das selbstlimitierende Wachstum eines Hämangioms könnte also auf die eingeschränkte Wachstumszeit der Plazenta zurückzuführen sein.

60% der Hämangiome sind an Kopf und Hals lokalisiert, 25 % befinden sich am Rumpf und die restlichen 15 % an den Extremitäten [22, 28, 58].

Die meisten Hämangiome treten solitär auf, doch bei 20 % der Patienten finden sich multiple Hämangiome [5, 7, 32, 41, 54]. Ein Teil dieser Kinder entwickelt eine diffuse neonatale Hämangiomatose mit über 10 kutanen Läsionen und einem erhöhten Risiko für Organbefall [5, 7, 28]. In Fällen multipler Hämangiome sollten die hiermit vergesellschafteten viszerale Angiome durch bildgebende Verfahren (Ultraschall, MRT) ausgeschlossen werden [60]. Weitere Sonderformen sind die seltenen kongenitalen Hämangiome RICH (Rapidly involuting congenital hemangioma) und NICH (Noninvoluting congenital hemangioma) [28, 62]. Die Zugehörigkeit zu den Hämangiomen ist allerdings aufgrund einer anderen Antigenstruktur fraglich [28].

1.1.2 Ätiologie

Die Pathogenese von Hämangiomen sowie die Mechanismen, die deren Wachstum und Rückbildung beeinflussen, sind noch nicht vollständig geklärt [7, 41]. Es wird angenommen, dass bei Kindern mit Hämangiomen die Organisation des Gefäßsystems in der Haut postnatal noch nicht komplett abgeschlossen ist und daher noch vermehrt angiogenetischen Einflüssen unterliegt [41]. Immunhistochemisch konnten zelluläre Marker für die Angiogenese und die einzelnen Phasen der Hämangiomentwicklung identifiziert werden [41, 56].

Die Entstehung eines Hämangioms steht also in engem Zusammenhang mit der Reifung des Gefäßsystems und stellt eine Entwicklungsstörung dar, die entweder als isolierter Defekt oder als Teil eines Syndroms vorliegen kann [51]. Es gibt zahlreiche Krankheiten, die mit Hämangiomen einhergehen können und bei denen die kutanen Zeichen oft eine frühzeitige Diagnose der vielfach komplexen Syndrome ermöglichen [41]. Mit Hämangiomen assoziiert werden u. a. das PHACES-Syndrom oder die Diffuse neonatale Hämangiomatose [13, 34, 41, 46]. Obwohl Hämangiome in der Regel sporadisch auftreten und keine familiäre Häufung nachweisbar ist, finden sich doch Berichte über Familien mit gehäuftem Auftreten von Hämangiomen, wobei ein autosomal-dominanter Erbgang mit mäßiger Penetranz vermutet wird [7, 34, 41]. Die Mutation für eine genetische Form des Hämangioms liegt auf dem langen Arm von Chromosom 5 in der Nähe von Genen, die für Wachstumsfaktorrezeptoren kodieren (5q32-33) [34, 46].

1.1.3 Epidemiologie

Hämangiome sind die häufigsten gutartigen Tumore im Säuglings- und Kindesalter. Mit über 90 % (96 % laut [23]) bilden sie die mit Abstand größte Gruppe unter den vaskulären Tumoren [15]. 2 % aller reifgeborenen Kinder sind betroffen. Bei Frühgeborenen, vor allem solchen unter 1 kg Geburtsgewicht, sind es sogar bis zu 15 %. Im Allgemeinen wird ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts beobachtet [7], wobei der Unterschied umso geringer auszufallen scheint, je früher die Kinder geboren werden. Reifgeborene Mädchen sind mit einer Rate von 3:1 bis 5:1 häufiger

betroffen, bei Frühgeborenen beträgt der Unterschied nur noch 1,4:1 [28, 34, 36, 39, 46]. Hämangiome sind bei kaukasischen Kindern häufiger als bei anderen Rassen [42, 56]. Kinder mit familiärer Belastung weisen ebenfalls eine höhere Inzidenz auf [28, 34, 36].

1.1.4 Klinischer Verlauf

Die Hämangiomentwicklung zeigt in der Regel einen obligatorischen, phasenhaften Verlauf mit einem anfänglich schnellen, zweigipfeligen Wachstum (ca. 6 Monate), einer Phase der Stagnation (6-12 Monate) und einer Rückbildungsphase (1-6 evtl. bis 12 Jahre) [29, 34].

Als Faustregel zur Prognose des Hämangioms kann davon ausgegangen werden, dass sich jährlich etwa 10 % der Läsionen zurückbildet haben, so dass sich mit 5 Jahren 50 %, mit 8 Jahren 80 % und mit 9 Jahren 90 % der Hämangiome remittiert haben [32, 60].

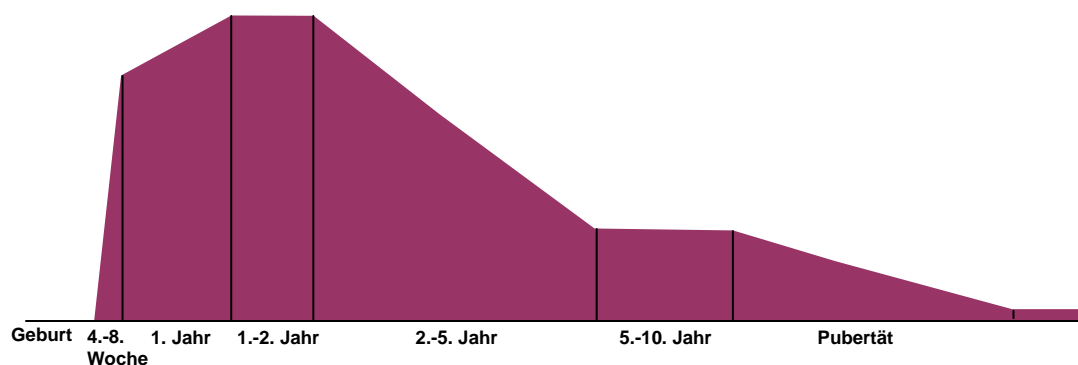


Abb.1: Hämangiomwachstums- und Rückbildungsphasen [8]

Hämangiome können zwar schon kongenital vorhanden sein, treten aber meist erst kurze Zeit nach der Geburt auf. Annähernd 90 % der Hämangiome entstehen innerhalb der ersten vier Lebenswochen [23].

In bis zu 50 % zeigen Hämangiome eine Vorläuferläsion [41]. Diese Initialsymptome der Prodromalphase können ein anämisch-weißlicher oder roter Fleck, ein Kratzer, Teleangiektasien, eine unscharf begrenzte Schwellung oder hämatomartige Verfärbungen sein [48].

In der Frühphase kann es zum Verlust der typischen Hautstruktur, einer Volumenzunahme, Zunahme der Farbtintensität und verstärkter Induration kommen [48].

In der sich anschließenden Proliferationsphase wächst das Hämangiom zunächst rasch, später langsamer bis zu einer variablen Größe an [8]. Häufig breitet sich das Hämangiom zuerst flächig aus und zeigt erst im Verlauf zunehmendes Tiefenwachstum [8]. Es kann zu kutan leuchtenden roten Infiltrationen, zu Infiltrationen der Umgebung und gegebenenfalls zu Überschreitungen von Organgrenzen kommen [48]. Diese Wachstumsphase kann bis zu 3 Monaten dauern. Bleibt das Hämangiom für 6 Wochen unverändert, wächst also in keiner Ebene weiter, ist von einem Wachstumsstillstand auszugehen [8].

Die anschließende Reifungsphase ist durch Abblassung, livide Verfärbung und Wachstumsstopp gekennzeichnet [48]. Dieser Plateauphase folgt eine Rückbildung des Hämangioms, die unterschiedlich ausgeprägte Residuen hinterlässt, welche in Größe und Form des Hämangioms zum Zeitpunkt seiner maximalen Ausdehnung entsprechen [16].

Die beginnende Involution ist klinisch an einer gräulichen, netzartigen Verfärbung des Hämangioms zu erkennen [16]. Hypopigmentierte und gefältelte Haut, Teleangiektasien sowie subkutane, dilatierte Drainagevenen in der Umgebung sind weitere Charakteristika der abschließenden Regressionsphase [48]. Oberflächliche Läsionsanteile bilden sich schneller zurück als tiefliegende [8, 16]. Die Rückbildungsphase ist meist bis zum 10. Lebensjahr abgeschlossen [41]. 95 % haben sich bis zur Pubertät zurückgebildet [8].

Tab. 1: Klinische Erscheinungsform der Hämangiome in Abhängigkeit vom Wachstumsverhalten [48]

Aggressive Formen der Hämangiome	Weniger aggressive Formen
Naevus-flammeus-artige Rötung	Punktartige, ohne Halo
Hellrot	Dunkelrot
Infiltration der Umgebung	Rein kutan, nicht infiltrativ
Ränder unscharf	Ränder scharf begrenzt
Satelliten	Isoliert

1.1.5 Komplikationen

Infantile Hämangiome mit langsamem Wachstum und geringem Ausmaß, oder solche an Rumpf und Extremitäten, bereiten meist keinerlei Komplikationen. Hämangiome im so genannten kritischen Bereich sollten allerdings aufgrund ihrer eventuell schwerwiegenden Komplikationen so früh wie möglich therapiert werden. Unter „kritischer Lokalisation“ werden besonders sensible und funktionell gefährdete Körperbezirke zusammengefasst. Im Einzelnen ist das der Gesichtsbereich, besonders Mund, Auge, Ohren und Nase. Etwa 66 % aller Hämangiome sind an diesen Problemstellen lokalisiert.

Bis zu 10 % der Hämangiome weisen im Laufe ihrer Entwicklung Komplikationen auf, am häufigsten handelt es sich dabei um Ulzerationen [14, 38, 56]. Aber auch Blutungen, Infektionen, Schmerzen sowie symptomatische Probleme wie Atemnot (bei subglottischen Hämangiomen) oder Behinderung der Lidöffnung können auftreten [34].

Nur rund 50 % der Kinder haben nach der Rückbildung des Hämangioms wieder normale Hautverhältnisse [23, 32, 47]. Bei der anderen Hälfte bleiben nach ihrer kompletten Rückbildung als Folgeschäden oberflächliche Veränderungen wie Narben, Atrophien, Teleangiektasien, fibrös-lipomatöse Faltenbildung, Hyper- oder Hypopigmentierung [32, 41]. Die Behandlung solcher Folgeschäden kann aufwendige plastisch rekonstruktive Operationen notwendig machen [60]. Vor allem

im Gesicht sind Hämangiome und ihre Folgeschäden oft nicht akzeptabel und können zu physischen oder psychischen Problemen führen, weshalb ein frühestmögliches therapeutisches Eingreifen zur Verhinderung großer, entstellender Hämangiome wichtig ist [46]. Ein zufrieden stellendes kosmetisches Ergebnis ist am wahrscheinlichsten, wenn die Rückbildung vor dem 6. Lebensjahr abgeschlossen ist [23].

Hämangiome im Periorbitalbereich können durch Verlegung der Lidspalte oder durch Bulbusdeformation rasch eine Sehkraftminderung oder eine irreversible Amblyopie hervorrufen [8, 34, 36]. Anisometropie oder Astigmatismus bis hin zu Blindheit können die Folge sein [36]. Auch eine Ptosis, Wimpernlücke oder Augenasymmetrie kann ästhetische oder funktionelle Einschränkungen nach sich ziehen [28]. Eine Zusammenarbeit mit einem Augenarzt ist deshalb immer ratsam [28, 36].

Lippenhämangiome neigen zu Persistenz und zu ungenügender spontaner Regression, können mit Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme einhergehen und nach dem Rückgang zu permanenten Deformitäten der Lippen, Mandibula und des Gebisses führen [8, 36].

Hämangiome der Nase können knöcherne Deformitäten oder Ventilationsstörungen verursachen [36]. Nasenspitzenhämangiome bilden bei der Regression Fettgewebe, sodass entstellende Nasenformen zurückbleiben können [8].

An den Ohren führen stark vaskularisierte Hämangiome oft zu hypertrophem Wachstum des Ohres und zu Deformationen [36].

Hämangiome am behaarten Kopf ziehen meist eine Haarwachstumsstörung nach sich, die dann eine operative Korrektur benötigt [8].

Hämangiome der Anogenitalregion haben die Tendenz leicht zu ulzerieren und dadurch zu Blutungen, Infektionen, Schmerzen und Dermatitis zu führen [36].

Zur Beeinflussung des Knochenwachstums kann es bei knochennahen Lokalisationen kommen. Die dauerhafte Erwärmung und der dadurch erhöhte Stoffwechselumsatz des Periosts führen potentiell zu einer Hypertrophie des Knochens und somit z.B. zu Gesichtsasymmetrien bei Beteiligung des Ober- oder Unterkiefers.

Bei Kindern mit multiplen Hämangiomen der Haut und innerer Organe stellt das kongestive Herzversagen eine lebensbedrohliche Komplikation dar. Die typische Trias eines kongestiven Herzversagens, einer Hepatosplenomegalie und einer

Anämie präsentiert sich meist innerhalb der ersten 4-8 Wochen. Proliferierende Hämangiome des gut vaskularisierten Leberparenchyms können durchaus hämodynamisch wirksam werden und zu einem AV-Shunt mit entsprechender kardialer Belastung führen.

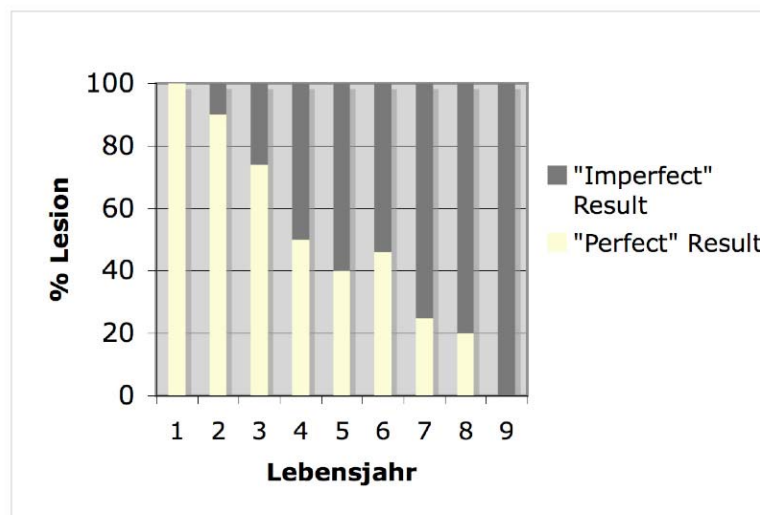


Abb. 2: Zusammenhang zwischen Alter bei Rückbildung und kosmetischem Ergebnis [23]

1.2 Diagnostik

95 % aller Hämangiome werden vor dem sechsten Lebensmonat diagnostiziert [41]. In den meisten Fällen ist die Diagnosestellung primär eine Blickdiagnostik, da Hämangiome der Haut aufgrund ihres klinischen Erscheinungsbildes und ihrer typischen Wachstumseigenschaften ohne große apparative Diagnostik identifizierbar sind [16]. Auch z. B. die Einteilung in kutane, subkutane oder gemischte Hämangiome ist durch Inspektion und Palpation möglich. Bei rein subkutanen oder sehr großen Hämangiomen, wie auch bei multiplen Hämangiomen, sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen, da das Maß der Ausbreitung nicht immer eindeutig beurteilt werden kann. Zunächst rein oberflächlich erscheinende Läsionen können sehr wohl auch tief liegende Anteile besitzen, und da die Tiefenausdehnung letztlich die Therapiewahl bestimmt, ist eine Doppler-Sonographie vor allem in

kritischen Bereichen zusätzlich indiziert [16]. Bei rein subkutanen Hämangiomen hilft es auch bei der Artdiagnose, bzw. beim Ausschluss maligner Prozesse.

1.2.1 Abgrenzung Hämangiom – vaskuläre Fehlbildung

Der Begriff Hämangiom wird fälschlicherweise oft für verschiedenste vaskuläre Anomalien mit unterschiedlichsten biologischen und pathologischen Charakteren verwendet. Die früher üblichen Klassifikationen für kindliche vaskuläre Fehlbildungen boten mit ihren sich überschneidenden klinischen und histologischen Terminis wenig Hilfe bei der Diagnose- und Prognosestellung sowie der Therapieplanung [23]. Ein wesentlicher Schritt zur genaueren Klassifikation wurde 1982 von Mulliken und Glowacki getan, welche vaskuläre Tumore aufgrund ihrer Biologie in vaskuläre Fehlbildungen und Hämangiome einteilten. Hämangiome sind echte proliferierende vaskuläre Tumore, die sich durch ihre Eigendynamik (Wachstum, gefolgt von obligater Rückbildung) eindeutig von Fehlbildungen des Gefäßsystems, die keinerlei Rückbildungstendenzen besitzen, abgrenzen lassen [41].

Malformationen sind schon zum Zeitpunkt der Geburt angelegt, weisen eine normale oder verminderte Zellproliferationsrate auf und bilden sich nicht spontan zurück. Stattdessen wachsen sie proportional zum Körperwachstum des Patienten [34]. Hämangiome hingegen sind bei Geburt meist noch nicht präsent und zeigen nach einem anfänglich schnellen Wachstum in der Neugeborenenphase eine langsame Regression, die über Jahre hinweg dauert. Während bei den Hämangiomen das weibliche Geschlecht deutlich häufiger betroffen ist, ist die Verteilung bei den Malformationen ausgeglichen [16].

Auch immunhistochemisch ist eine klare Differenzierung von Hämangiomen und Malformationen möglich [56]. In ihrer retrospektiven Studie fanden North et al. eine intensive endotheliale GLUT1-Immunreaktion in 97 % der untersuchten juvenilen Hämangiome [44]. Hingegen wurde in keinem der 66 untersuchten Vaskulären Malformationen eine endotheliale GLUT1-Immunreaktion gefunden [44].

Histologisch sind Hämangiome während der Proliferationsphase durch eine endotheliale Hyperplasie und eine Zunahme der Mastzellen gekennzeichnet. Die Regressionsphase zeigt Fibrosen, Fetteinlagerungen, verminderte Zellzahl und eine

normale Anzahl an Mastzellen [23, 43]. Malformationen zeigen ein normales Endothel, das nur eventuell erweitert ist und unter Umständen AV-Shunts aufweist [16].

Tab. 2: Unterscheidung Hämangiom – Vaskuläre Malformation [36,16]

Infantile Hämangiome	Vaskuläre Malformation
Entstehung in der 1.-4. Lebenswoche, Wachstum in den ersten 12 Monaten	Bereits bei Geburt vorhanden
Obligatorische Rückbildungsphase	Keine Rückbildungstendenz vorhanden
Meist nicht vollständig komprimierbar	Oft wegdrückbar
Proliferation der Endothelzellen, Anstieg der Mastzellen	Normale Endothelzahl
Hohe Durchblutung	Gewöhnlich wenig Durchblutung bei venösen Formen, viel Blutfluß bei arteriovenösen Fisteln
Muskeln und Knochen selten betroffen	Muskeln und Knochen häufig beteiligt

1.2.2 Klassifizierung der Hämangiome

In der deutschsprachigen Literatur wurden die Hämangiome bisher meist wie folgt unterteilt [14]:

- plan
- planotuberös
- tuberös
- tuberonodös
- nodös

Diese Einteilung basiert allerdings nur auf einer momentanen Zustandsbeschreibung und ist somit für eine allgemein gültige Klassifizierung nicht geeignet. International ist mittlerweile die Einteilung nach Mulliken und Glowacki üblich. Sie wurde 1996 im Rahmen eines Workshops über Gefäßanomalien in Rom offiziell anerkannt [41]. Diese teilt Hämangiome nach dynamischen Gesichtspunkten in eine Proliferations-

und eine Rückbildungsphase ein [14, 23, 43, 56]. Momentan ist diese Einteilung immer noch die beste zur Verfügung stehende Klassifikation, da sie sowohl Gewebekulturen als auch histochemische und elektromikroskopische Studien mit einbezieht [39].

Zusätzlich ist auch eine Einteilung in oberflächliches (histologisch kapillär; entspricht dem planen, planotuberösen oder tuberösen), tiefes (histologisch kavernös; entspricht dem subkutanen, nodösen) und gemischtes (sowohl oberflächliche wie auch tiefe Anteile, entspricht dem tuberondösen) Hämangiom üblich [3, 14, 51, 58].

Mit 50-60 % ist der Großteil der Hämangiome rein oberflächlich, d.h. die Läsion ist nur im Stratum papillare anzutreffen. Klinisch imponieren diese Hämangiome dann als leuchtend rote, nicht komprimierbare Plaque oder Papel. 15 % liegen komplett subkutan. Deren tiefe Gefäße liegen dann im Stratum retikulare und/oder der Tela subcutanea. Liegt ein Hämangiom sehr tief, erscheint es fleischfarben, näher unter der Hautoberfläche liegend eher bläulich durchschimmernd. Liegen sowohl oberflächliche als auch tiefe Anteile vor, handelt es sich um ein gemischtes Hämangiom. Diese machen 25-35 % aus [24].

1.2.3 Sonographische Diagnostik

Bei der Farb-Duplex-Sonographie handelt es sich um ein besonders geeignetes Verfahren, um die Ausbreitung eines Hämangioms, also dessen Größe und Topographie, genauer in Erfahrung zu bringen. Sie ist leicht verfügbar, kostengünstig und vor allem nicht invasiv [46]. Die Sonographie erlaubt einen Rückschluss auf die Vaskularisierung und damit auf die Entwicklungsphase des Hämangioms. Ein starker Gefäßreichtum lässt einerseits darauf schließen, dass sich das Hämangiom in der Proliferationsphase befindet, auf der anderen Seite gibt eine geringe Vaskularisierung Hinweis auf die Stagnations- oder beginnende Rückbildungsphase, selbst wenn sich dies klinisch noch nicht bemerkbar macht [28, 36]. Diese Erkenntnis kann also durchaus Konsequenzen für die Therapieplanung haben [36].

1.2.4 Weiterführende diagnostische Maßnahmen

Bei lebensbedrohlichen oder den bereits beschriebenen komplikationsreichen Hämangiomen sind weitere Untersuchungen wie MRT oder extrem selten auch eine Biopsie hilfreich, um eine Beteiligung von Knochen, Auge, innerer Organe oder ZNS auszuschließen.

1.3 Therapieoptionen

Die Einstellung zur Therapie von Hämangiomen hat sich in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Im Gegensatz zum früher praktizierten „*wait and see*“ stehen heute Therapiemethoden zur Verfügung, die weitestgehend nebenwirkungsfrei und trotzdem effizient sind und deren Einsatz somit bei therapiebedürftigen Hämangiomen so früh wie möglich erfolgen sollte [16]. Trotz einer möglichen Spontanremission von bis zu 70% ist die früher favorisierte Therapieform des kontrollierten Abwartens nach heutigem Kenntnisstand nicht mehr gerechtfertigt [45]. Dies liegt zum einen an den schlechten kosmetischen und funktionellen Ergebnissen der meist erst nach Jahren auftretenden Spontaninvolutionen, zum anderen kann eine Spontaninvolution aufgrund funktioneller, kosmetischer und/oder vitaler Indikationen oftmals nicht abgewartet werden [45].

Primäres Ziel der Behandlung ist dabei, das Wachstum mit möglichst geringen Nebenwirkungen zu stoppen, um ein gutes kosmetisches und funktionelles Ergebnis zu erzielen [16]. Die Wahl des geeigneten Therapieverfahrens wird weitgehend vom Hämangiomtyp, der Lokalisation sowie dem Alter des Kindes bestimmt [8]. Hämangiome des Gesichts, des behaarten Kopfes und des Anogenitalbereichs sollten auf Grund der möglichen Komplikationen so früh wie möglich behandelt werden. Doch nicht jedes Hämangiom muss grundsätzlich therapiert werden. Auch in der heutigen Zeit ist das früher propagierte „*wait and see*“ in bestimmten Situationen durchaus gerechtfertigt und die Therapie der Wahl. Das Abwarten ist bei allen Hämangiomen in der Stagnationsphase und bei Hämangiomen, die weder funktionell noch ästhetisch störend sind, sinnvoll [29].

Indikationen für eine Therapie stellen zahlreiche Umstände dar, die auf eine erhöhte Komplikationsrate hinweisen. Hierzu zählt unter anderem ein schnelles Wachstum mit einer Verdoppelung der Hämangiomgröße innerhalb von 1-2 Wochen, da dies für die Entwicklung eines besonders großen Hämangioms sprechen kann. Auch die Lokalisation ist ein wichtiges Kriterium: Hämangiome der Schleimhäute zeigen eine schwache Tendenz zu Spontanremissionen, Läsionen am Auge können bereits innerhalb von 1-2 Wochen zu Sehfehlern führen. Knochennahe Hämangiome können zu einer Hypertrophie des Knochens und somit z.B. bei Ober- oder Unterkieferbeteiligung zu Asymmetrien des Gesichts führen. Auch psychische Aspekte sind nicht außer Acht zu lassen [63].

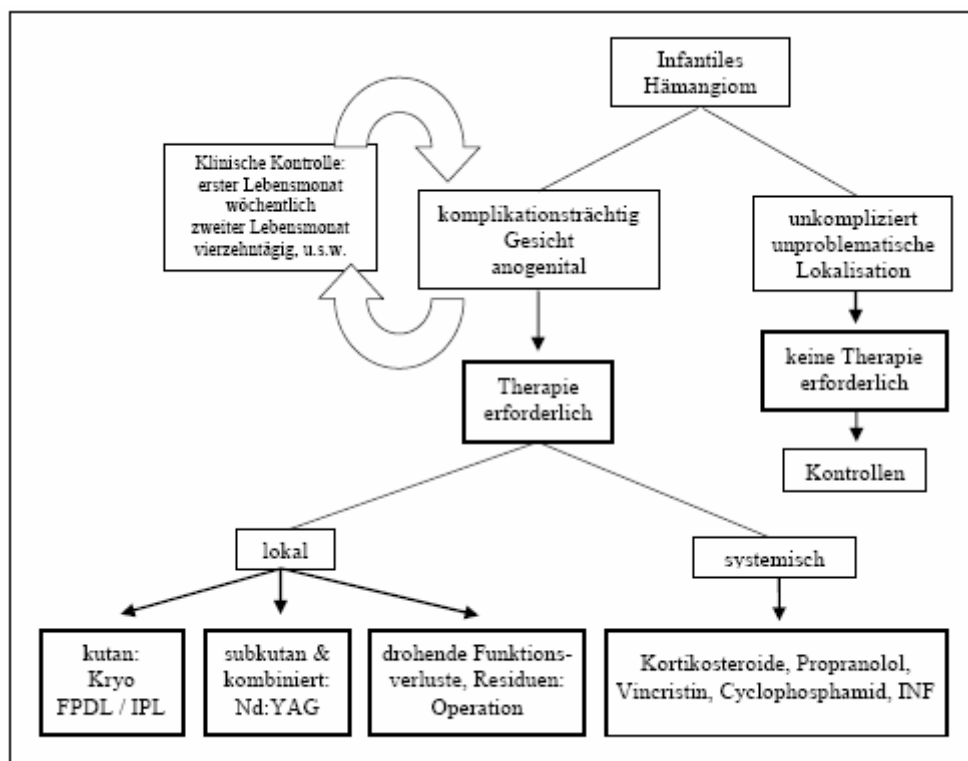


Abb. 3: AWMF-Leitlinien der Therapie infantiler Hämangiome [28]

Die folgende Auflistung beinhaltet die wichtigsten Therapien mit ihren Indikationen.

1.3.1 Kryotherapie

Die Kryotherapie ist eine einfache und meist erfolgreiche Behandlungsmethode für kleinere (<1 cm), oberflächliche Hämangiome [8, 14, 29]. Die geringe Eindringtiefe von maximal 2 mm macht eine Anwendung der Kryotherapie nur bei flachen, intrakutanen Hämangiomen sinnvoll [29]. Die Therapie erfordert keine Narkose, ist arm an Nebenwirkungen sowie ambulant, einfach und schnell durchführbar. Die Indikation kann hier also großzügig gestellt werden. Bei dieser Behandlungsmethode werden die flüssigkeitsreichen Angiomzellen (Gefäßendothel) zerstört, das flüssigkeitsarme Bindegewebe und die Keratinozyten bleiben dagegen unbeschadet, so dass es bei richtiger Anwendung zu keiner Narbenbildung kommt [16]. Vor der Behandlung wird eine lokale Anästhesie mit z.B. Emla®-Salbe oder –Pflaster, Dynarex®-Creme für Schleimhautbereich oder lidokainhaltigen Augentropfen empfohlen [8, 16]. Es stehen zwei verschiedene Verfahren der Kontaktkryotherapie zur Verfügung [8]. Bei der herkömmlichen Kontaktkryotherapie wird ein Metallstab (Cryogen-Pen) mit flüssigem Stickstoff auf -196 °C gekühlt, bevor er für 10 Sekunden mit leichtem Druck auf die zu behandelnde Stelle aufgesetzt wird [8, 14, 16]. Beim neueren Verfahren mit Peltier-Elementen wird eine Kühlpistole mit entsprechendem Applikator elektrisch auf nur -32 °C gekühlt [16]. Die Therapiezeit beträgt bei diesem Verfahren allerdings 20 Sekunden [8, 16]. Die elektrische Kühlung mit den Peltier-Elementen findet in letzter Zeit immer mehr Verbreitung, da angenommen wird, dass sie bei gleichem Therapieerfolg weniger Nebenwirkungen (Ulzerationen, Hypopigmentierung) mit sich bringt [16]. Bei Bedarf ist eine weitere Behandlung nach vier Wochen angebracht [10].

Das Prinzip beider Verfahren besteht in der Herbeiführung einer Kryonekrose des Hämangiomgewebes [10]. Durch Eiskristallbildung kommt es zum Wasserentzug der flüssigkeitsgefüllten Endothelzellen, welche dadurch geschädigt und zerstört werden [14, 10]. Die flüssigkeitsärmeren Keratinozyten werden dabei nicht beschädigt, weshalb es in der Regel zu keiner Narbenbildung kommt [14]. Innerhalb der nächsten 24 Stunden entsteht auf der behandelten Stelle eine Kruste, die nach wenigen Tagen abfällt und ein zwar noch leicht gerötetes, aber weitgehend normales Gewebe zum Vorschein bringt. Laut der Studie von H. Brause bildeten sich 70 % der mit Peltier-Elementen behandelten Hämangiome vollständig zurück, 24,2 % zeigten

eine Regression und bei 4,5 % war zwar der oberflächliche Anteil zurückgebildet oder in Regression, der tiefe Anteil wuchs jedoch. Nur 2 % benötigten anschließend eine zusätzliche Therapie [8]. Mögliche Komplikationen können Narben nach zu langer Einfrierzeit oder nach Superinfektionen sein [8].

1.3.2 Laser

Bei der Hämangiomtherapie haben sich über die Jahre vor allem zwei Laserarten bewährt:

- der Farbstofflaser und
- der Nd:YAG-Laser [26].

Moderne Farbstofflasersysteme (Dye-Laser) arbeiten nach dem erstmals von Anderson u. Parrish beschriebenen Prinzip der selektiven Photothermolyse [31]. Hierunter versteht man die gezielte Zerstörung von umschriebenen Strukturen im Gewebe, die sich durch ihre Absorptionseigenschaften deutlich von ihrer Umgebung unterscheiden, ohne dass benachbartes Gewebe und Epidermis geschädigt werden [30, 31, 35]. Da jedes Zielchromophor (Hämoglobin, Melanin, Wasser) ein bestimmtes Absorptionsmaximum aufweist, spielt die Wellenlänge des emittierten Lichts eine entscheidende Rolle [30]. Hämoglobin z.B. besitzt ein Absorptionsmaximum bei 410 nm sowie bei 577 nm und 585 nm, während Wasser im langwelligen Infrarotbereich am besten absorbiert [30]. Außerdem gilt die Regel, je größer die Wellenlänge, desto höher die Eindringtiefe [30].

Der blitzlampengepumpte, gepulste Farbstofflaser (FPDL) mit einer Wellenlänge von 585 nm (590 nm, 595 nm, 600 nm) hat eine geringe Eindringtiefe von nur 0,3 mm und ist somit nur zur Behandlung planer, oberflächlicher Hämangiome geeignet [26]. Er kann ohne Narkose angewendet werden und hat eine hohe Erfolgsrate: in mehr als 90 % der Fälle kann mit 1-4 Anwendungen im Abstand von 2-4 Wochen ein Wachstumsstopp erzielt werden [26, 30]. Dieser Laser bietet eine nebenwirkungsarme Behandlungsform, Komplikationen wie Narbenbildung sind extrem selten [46]. Er wird fast vollständig von Hämoglobin absorbiert und erzielt

dadurch eine selektive Photothermolyse der intrakutanen Gefäße [16]. Kleine Gefäße zerreißen durch den thermomechanischen Effekt und es kommt zu einer Hämorrhagie in die Umgebung [47]. Bei größeren Gefäßen können Teilkkoagulationen sowie Thromben auftreten [47].

Aufgrund anderer physikalischer Eigenschaften besitzt der Nd:YAG-Laser (**N**eodymium: **Y**ttrium-**A**luminium-**G**ranat-Laser) eine Eindringtiefe bis zu 10 mm und hat sich dadurch primär bei großen oder rasch wachsenden Hämangiomen bewährt [34, 26, 48].

Er arbeitet mit Emissionen im nahen infraroten Wellenlängenbereich von 1064 nm, die im Gewebe bevorzugt von Hämoglobin, aber nur wenig von Wasser absorbiert werden. Durch die dadurch bedingte relativ hohe Eindringtiefe können große Hämangiome, bei denen der Einsatz von Kryotherapie oder Farbstofflaser nicht möglich ist, behandelt werden [29, 48]. Bei der Nd:YAG-Lasertherapie kommen zwei Techniken zum Einsatz. Zum einen die perkutane Applikation mit vorgeschalteter Eiskühlung und zum anderen die interstitielle Anwendung des Lasers, bei der das Hämangiom mit einer 0,4 mm dünnen Glasfaser punktiert wird [14, 16, 29]. Diese Quarzglasfaser wird über ein venöses Punktionssystem, meistens ein Abocath, in das Gewebe eingeführt [48]. Über diese Glasfaser wird der Laserstrahl dann direkt in das Hämangiomgewebe geleitet, wo es dann an der Faserspitze zu kugelförmigen Koagulationen kommt [48]. Eine Nd:YAG-Lasertherapie beschleunigt die Regression um etwa die Hälfte der Zeit [29]. Nachteil dieses Lasers ist die deutlich höhere Schmerzhaftigkeit wie bei oberflächlichen Lasergeräten während der Anwendung, weshalb hier stets eine Allgemeinanästhesie notwendig ist.

Stellt sich nach der ersten Laserbehandlung kein Wachstumsstillstand oder keine Regression ein, sollte die Behandlung wiederholt werden [48].

1.3.3 Chirurgische Resektion

Eine operative Entfernung des Hämangioms sollte nur in Ausnahmefällen die primäre Therapieform sein, da vor allem im Gesichtsbereich eine Narbenbildung zu vermeiden oder durch Vorbehandlung zu minimieren ist [26]. Zunächst sollten andere Verfahren angewandt werden [26]. Vorteil der chirurgischen Resektion ist der

sofortige Wirkungseintritt, der z.B. am Oberlid organerhaltend sein kann, sowie das gesicherte Ergebnis [54]. Auch bei einem Hämangiom am behaarten Kopf ist eine chirurgische Therapie indiziert, da in diesem Falle fast immer eine Haarwachstumsstörung bis hin zur Alopezie entsteht [16]. Eine primäre Indikation zur operativen Resektion liegt dementsprechend vor, wenn ein längeres Bestehen des Hämangioms zu einem bleibenden körperlichen Schaden führen würde [27]. Nachteile sind die Notwendigkeit einer Narkose, intraoperative Blutungen, problematische Defektdeckungen bei großen Läsionen sowie Narbenbildung [26]. Häufigste sekundäre Indikationen zur chirurgischen Entfernung sind Korrekturen von Hämangiomen, die primär mit Laser- oder Kryotherapie behandelt wurden [16, 26]. Sie ist damit auch als Teil einer Kombinationstherapie zu betrachten [16].

1.3.4 Systemische/medikamentöse Therapieverfahren

Indikationen für eine systemische Therapie bestehen bei Hämangiomen, die aufgrund einer Obstruktion zu einer lebensbedrohlichen Behinderung (Atemwege) oder zu einer bleibenden Funktionseinschränkung (funktionelle Erblindung bei Sichtbehinderung im Augenbereich) führen können und die nicht mit Kryo-, Laser- oder operativer Therapie behandelbar sind [14, 16, 54]. Zur Verfügung stehen Glukokortikoide sowie Interferon- α und seit Kurzem der β -Blocker Propanolol [40, 54]. Glukokortikoide können sowohl systemisch als auch intraläsional zur Hämangiomtherapie herangezogen werden. Die Wirkungsweise beruht einerseits auf einer Erhöhung der Sensitivität der Arteriolen und der Kapillaren gegenüber vasokonstriktorisches Mediatoren und dadurch bedingt einer Abnahme des Füllungszustands der Gefäße. Andererseits wird eine Interaktion der Glukokortikoide mit Estradiol sowie eine Hemmung der Angiogenese diskutiert [54]. Steroide sind ausschließlich in der Proliferationsphase wirksam [29, 61]. Als Glukokortikoide der Wahl werden meist Prednison oder Prednisolon verwendet. Die empfohlene Dosierung variiert stark in der Literatur. Schweiger-Kabesch et al. empfehlen eine Dosierung von 5 mg/kg pro Tag Prednisolon in 4 Einzeldosen für 1 Woche, danach wird schrittweise pro Woche um 1 mg/kg pro Tag reduziert [54]. Nach 5 Wochen wird wegen der Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-

Achse auf Hydrokortison umgestiegen und langsam ausgeschlichen, bis ein suffizienter morgendlicher Basalspiegel für Kortison erreicht ist [54]. Zeigt sich unter dieser Therapie weiterhin eine Größenzunahme des Hämangioms, so muss die Medikation nach spätestens 8-10 Tagen abgebrochen werden [61]. Die Hämangiome von einem Drittel der Patienten reagieren sehr gut auf diese Therapie und zeigen eine eindeutige Stagnation oder sogar Regression innerhalb von 2-3 Wochen [39]. Ein weiteres Drittel zeigt wenig Besserung, das letzte Drittel reagiert nur fragwürdig [39]. Nach Absetzen des Kortisons wird häufig ein erneutes Wachstum des Hämangioms beobachtet [29]. Aufgrund der hohen notwendigen Dosierungen der Kortikosteroide treten allerdings zahlreiche Nebenwirkungen auf, wie z.B. Gewichtszunahme, Morbus Cushing-ähnliches Aussehen, Diabetes und Bluthochdruck. Deshalb sollte die Anwendung von Kortison nur in Ausnahmefällen erfolgen [29].

Die intraläsionale Anwendung von Glukokortikoiden ist vor allem bei kleinen, lokal begrenzten Hämangiomen sinnvoll [41]. Hierbei hat sich die Kombination eines kurz- und eines langwirksamen Steroids bewährt [41]. Verwendet werden meist Triamcinolonazetat und Bethamethason bzw. Dexamethasonnatriumphosphat, die direkt in das Hämangiom injiziert werden [41].

Interferon- α -2a und -2b hatte zunächst aufgrund der gescheiterten Therapieansätze und der vielen Nebenwirkungen bei Glukokortikoiden bei der Therapie von Hämangiomen zunehmend an Bedeutung gewonnen [54]. Bei den meisten Glukokortikoid-insensitiven Hämangiomen hat Interferon- α eine gute Wirkung gezeigt, obwohl die Besserung im Vergleich zu den Steroiden langsamer vor sich geht [39]. Die Wirkung wird neben direkter und indirekter Hemmung der Angiogenese auf eine Induktion der Apoptose endothelialer Zellen zurückgeführt [54]. Aufgrund der Neurotoxizität und der zahlreichen anderen Nebenwirkungen wird die Indikation zur systemischen Interferontherapie heutzutage jedoch nicht mehr gestellt.

Nach einer zufälligen Entdeckung wird seit 2008 für die Behandlung von Hämangiomen zunehmend der β -2-Blocker Propanolol angewendet. Da Propanolol für die Behandlung von Hämangiomen bisher jedoch noch nicht zugelassen ist, handelt es sich hierbei um eine „*off-label*-Therapie“ [17]. Bei der empfohlenen

Dosierung von 2 mg/kg KG/d verteilt auf 3 Dosen (am 1. Tag Beginn mit 1 mg/kg KG/d) ist nicht mit unerwünschten Nebenwirkungen zu rechnen [17]. Die bereits nach wenigen Tagen einsetzende Wirkung wird auf eine Vasokonstriktion in den kapillären Gefäßen zurückgeführt [17, 40]. Des Weiteren wird eine mögliche Hemmung der Genexpression bestimmter Wachstumsfaktoren und die Förderung der Apoptose in Endothelzellen diskutiert [17, 40]. Propanolol wird in Zukunft voraussichtlich Prednisolon bei der Behandlung von Problemhämangiomen vollkommen ersetzen [17]. Außerdem wird Propanolol künftig die Indikation für eine nur in Narkose durchführbare Laserbehandlung insofern ändern, als dass die Erstbehandlung mit Propanolol erfolgen wird und nach Ausreizung der Propanolol-Behandlung (nach 3-4 (6) Monaten) bei Bedarf zusätzlich gelasert wird [17]. In einigen Fällen ist möglicherweise eine Kombination beider Therapiemethoden einer Monotherapie mit Propanolol vorzuziehen [17].

2. Ziel der Studie

Mittlerweile steht in der Hämangiomtherapie eine Vielzahl unterschiedlichster Behandlungsmöglichkeiten zu Auswahl. Es existiert jedoch kein einheitlicher Therapieleitfaden, da es sehr unterschiedliche Auffassungen über die optimale Behandlungsmethode gibt und zwischen den Therapieerfolgen der einzelnen Studien meist starke Schwankungen auftreten.

Somit stellte sich das Bedürfnis, die Effektivität des Nd:YAG-Lasers bei Hämangiomen mittels einer Studie zu untersuchen.

Zu diesem Zweck wurden die Daten von 142 bzw. 136 Patienten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in München, deren Hämangiome mit dem Nd:YAG-Laser behandelt wurden, analysiert. Hierzu sollte die Verteilung folgender Kriterien statistisch ausgewertet werden und deren kritischer Vergleich mit anderen Studien erfolgen:

- Geschlecht
- Alter
- Lokalisation
- Hämangiomtyp
- Hämangiomanzahl
- Hämangiomgröße
- Lasermethode
- Anzahl der Sitzungen
- Therapieerfolg
- Residuen
- Begleitdiagnosen

Des Weiteren wurde untersucht, inwieweit die Hämangiomeigenschaften den Behandlungserfolg beeinflussten. Dadurch sollte eine Optimierung der Behandlung und eine höhere Zuverlässigkeit der Prognose erreicht werden.

3. Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

3.1.1 Patienten

Die Studie schließt insgesamt 142 Patienten der Kinderchirurgischen Klinik des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität in München ein, welche dort zwischen 1998 und 2002 erstmalig gelasert wurden. Bei Patienten mit multiplen Hämangiomen wurden alle mit Laser behandelten Hämangiome separat in die statistische Analyse miteinbezogen.

Da bei vier Patienten jeweils zwei Hämangiome therapiert wurden, umfasst diese Studie 146 Hämangiome. Nachdem bei vier Patienten keine Verlaufsakten mehr zur Verfügung standen und bei zwei Patienten bereits vor der ersten Lasersitzung eine operative Hämangiomreduktion vorgenommen worden war, wurden deren Hämangiome nicht in die Statistik über die Laserbehandlung und -erfolge mit einbezogen, jedoch bei den restlichen statistischen Auswertungen berücksichtigt.

Die Behandlungen wurden sowohl ambulant als auch teilweise stationär vorgenommen und erfolgten mit dem Neodym:YAG-Laser.

3.1.2 Einteilungskriterien

Mit Hilfe der Patientenakten, der Operationsberichte, der Entlassungsbriefe, der Fotodokumentation sowie eines Anschreibens wurde mit Hilfe des Datenbankmanagementsystems „FileMaker Pro“ eine Tabelle mit folgenden Kriterien erstellt:

- Geschlecht
- Alter des Patienten bei Erstvorstellung (in Monaten)
- Lokalisation (Kopf-Lippe, -Stirn, -Auge, -Ohr, -Wange, -Nase, -Kinn, -Schläfe, -Haar, Hals, Rumpf-Abdomen, -Thorax, Extremität, Ano-Genital)

- Hämangiomtyp (subkutan, tuberös, gemischt, plan)
- Hämangiomanzahl
- Hämangiomgröße
- andere Diagnosen (Einling oder Mehrling, Früh- oder termingerechte Geburt)
- Laserungsform (Laser Nd:YAG, Laser Nd:YAG int.)
- Anzahl der Laserungen
- Therapieerfolg (für den Grad der Rückbildung war das Ausmaß der erzielten Volumenreduktion und Abblassung von Interesse. Der Behandlungserfolg wurde anhand dieser beiden Kriterien mittels vorliegender Polaroid-Fotos und eines Anschreibens ermittelt und nach folgendem Schema bewertet)
 - Stadium 1: Wachstum
 - Stadium 2: Stillstand
 - Stadium 3: Regression
 - Stadium 4: zurückgebildet

Die Zuordnung der Hämangiomform erfolgte durch Inspektion. Ausschließlich kutan gelegene Hämangiome zählten zu den oberflächlichen, womit plane, plano-tuberöse und tuberöse Formen eingeschlossen waren. Diejenigen, welche nur auf die Subkutis beschränkt waren, wurden den tief liegenden Hämangiomen zugeordnet. Dies traf auf alle nodös erscheinenden Läsionen zu. Wenn sowohl Kutis als auch Subkutis betroffen waren, handelte es sich um einen gemischten Typ. Dieser enthielt sowohl oberflächliche als auch tief liegende Anteile.

Bei der Einteilung zur Anzahl der Hämangiome wurden diejenigen, bei denen mindestens zwei Hämangiome getrennt voneinander vorlagen, zu den multiplen gezählt. Die Bestimmung der Hämangiomgröße erfolgte bei Erstvorstellung mittels eines Maßbandes.

Bei der Wahl der Therapie stand die Form des Hämangioms im Vordergrund. Die Patienten stellten sich zur Erfolgskontrolle nach ca. 6 Wochen wieder vor und es wurde erneut ein Foto zum direkten Vergleich mit der Ursprungsaufnahme angefertigt. Die Einteilung des Therapieerfolgs erfolgte in vier Stadien: weiteres Wachstum, Stillstand des Wachstums, Rückgang und vollständige Remission.

3.1.3 Statistische Auswertung

Die ermittelten Daten wurden mit den nichtparametrischen Tests Kruskal-Wallis und Mann-Whitney im Statistik-Programm PASW Statistics 18 Version 18.0.0 für Windows der Firma SPSS Inc. statistisch aufgearbeitet. Als statistisch signifikant für die Irrtumswahrscheinlichkeit galten gemäß der Einteilung von Sachs Werte mit $p \leq 0,05$ [53]. Der p-Wert ist eine Kennzahl zur Auswertung statistischer Tests (Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert; englisch *p-value* von *probability*, engl. für *Wahrscheinlichkeit*).

Tab. 3: Statistische Signifikanz

Statistische Signifikanz	
$p > 0,05$	nicht signifikant
$0,01 < p \leq 0,05$	signifikant
$0,001 < p \leq 0,01$	hoch signifikant
$p \leq 0,001$	höchst signifikant

Der Kruskal-Wallis Test wurde zur Auswertung mehrerer unabhängiger Stichproben verwendet, um zu prüfen, ob globale Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen vorliegen oder ob sie einer gemeinsamen Population entstammen. Die Nullhypothese lautet: Zwischen den Gruppen besteht kein Unterschied.

Der „Vorzeichen Rang Test“ nach Mann-Whitney eignet sich zur Auswertung gepaarter Stichproben. Mit diesem wurde anschließend kontrolliert, zwischen welchen Gruppen Unterschiede vorliegen. Die Nullhypothese lautet: Die beiden Gruppen entstammen derselben Grundgesamtheit.

3.2 Therapiemethoden

Bei dem angewendeten Laser handelte es sich um ein Medilas Fibertom der Firma Dornier Med Tech. Dies ist ein Neodym:YAG-Laser der Wellenlänge 1064 nm. Zur Analgesierung und körperlichen Ruhigstellung des Kindes war immer eine Anästhesierung notwendig. Um Augenschäden zu vermeiden, wurden von allen Anwesenden Schutzbrillen getragen bzw. die Augen des Kindes abgedeckt. Je nach Hämangiomtyp, also benötigter Eindringtiefe, kam der Nd:YAG-Laser im Non-Kontaktverfahren oder interstitiell zum Einsatz.

Nd:YAG-Laser transkutan:

Die Applikation des Laserlichts erfolgte mittels eines Handstücks. Die perkutan applizierte Wattleistung betrug 50 W, die Joulezahl 1500 J/cm². Um oberflächliche, verbrennungsähnliche Hautschäden zu vermeiden, wurde bei der perkutanen Applikationstechnik das zu behandelnde Hautareal effektiv mit Eiswürfeln gekühlt. Diese wurden im direkten Kontakt, teilweise unter Kompression des Hämangioms in den Strahlengang gehalten. Um eine Streuung des Laserstrahls so gering wie möglich zu halten, durften die Eiswürfel keinerlei Einschlüsse wie z.B. Luft enthalten. Die sich anschließende Schwellung der behandelten Hautoberfläche klang nach wenigen Tagen ab.

Nd:YAG-Laser intraläsional:

Intraläsionale Eingriffe erfolgten nach Desinfektion der Haut und Abdeckung mit sterilen Tüchern unter sterilen Bedingungen. Über eine Venenverweilkanüle wurde eine 0,4 mm Quarzglasfaser in die Läsion eingeführt und hierüber mit einer 5-10 W Laserleistung das Gewebe erhitzt. Die individuell gewählte Applikationsdauer richtete sich nach der Hitzeentwicklung der Haut sowie der Konsistenzvermehrung durch die Koagulation. Beides konnte durch Palpation der betroffenen Stelle geprüft werden. Postoperativ wurde das behandelte Areal mit einem sterilen Verband versorgt.

Alle Patienten dieser Studie erhielten während der Laserbehandlung keinerlei andere Therapien, wie z.B. Steroide, etc.

4. Ergebnisse

4.1 Geschlecht

Von den 142 Patienten waren 71,1 % (n=101) weiblich und 28,9 % (n=41) männlich, was einem Verhältnis weiblich zu männlich von 2,5:1 entsprach (siehe Abb. 4).

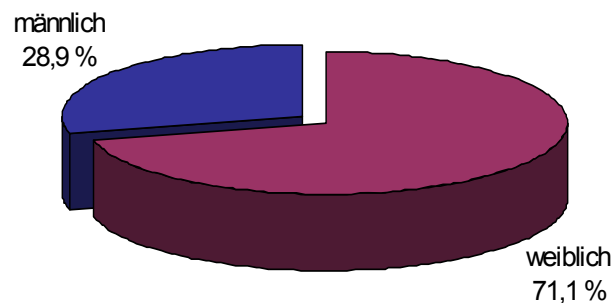


Abb. 4: Geschlechterverteilung

4.2 Alter

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung variierte zwischen 12 Tagen und 18 Monaten bei einem Durchschnittsalter von 4,5 Monaten (16,2 Wochen). 96,5 % der Patienten waren jünger als ein Jahr, lediglich fünf der 142 Patienten waren über ein Jahr alt (siehe Abb. 5).

Die erste Laserbehandlung erfolgte im Schnitt mit 4,9 Monaten. Der jüngste Patient war hierbei 21 Tage alt, der Älteste 38 Monate. 91,9 % der Patienten waren bei ihrer ersten Laserbehandlung jünger als ein Jahr (siehe Abb. 6).

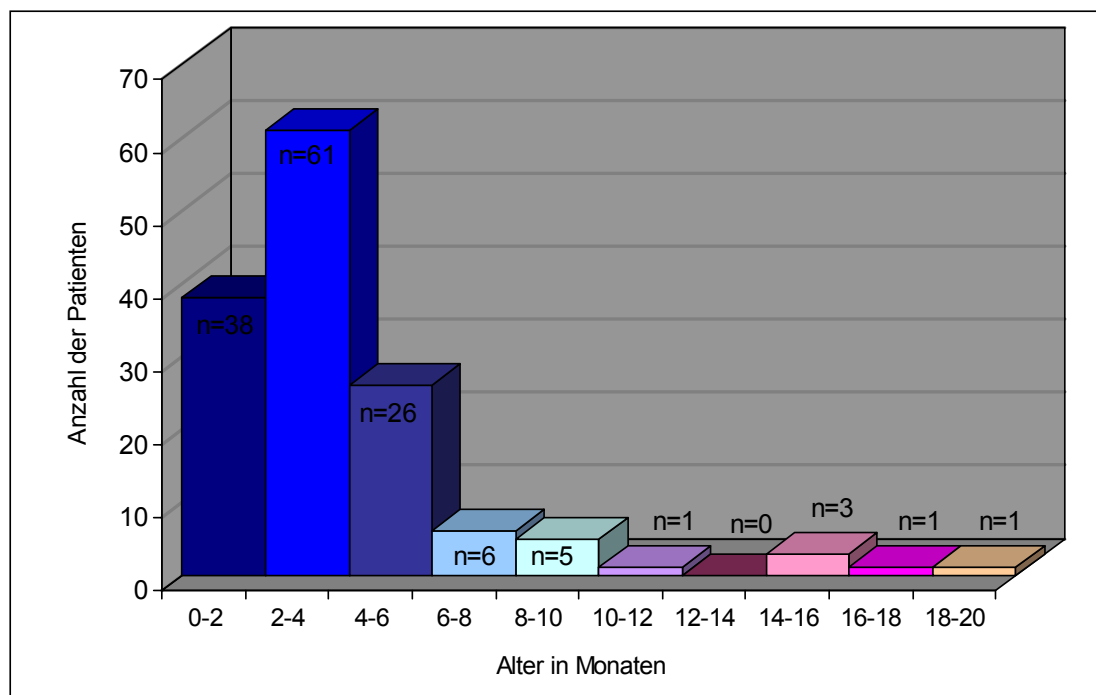


Abb. 5: Altersverteilung bei Erstvorstellung

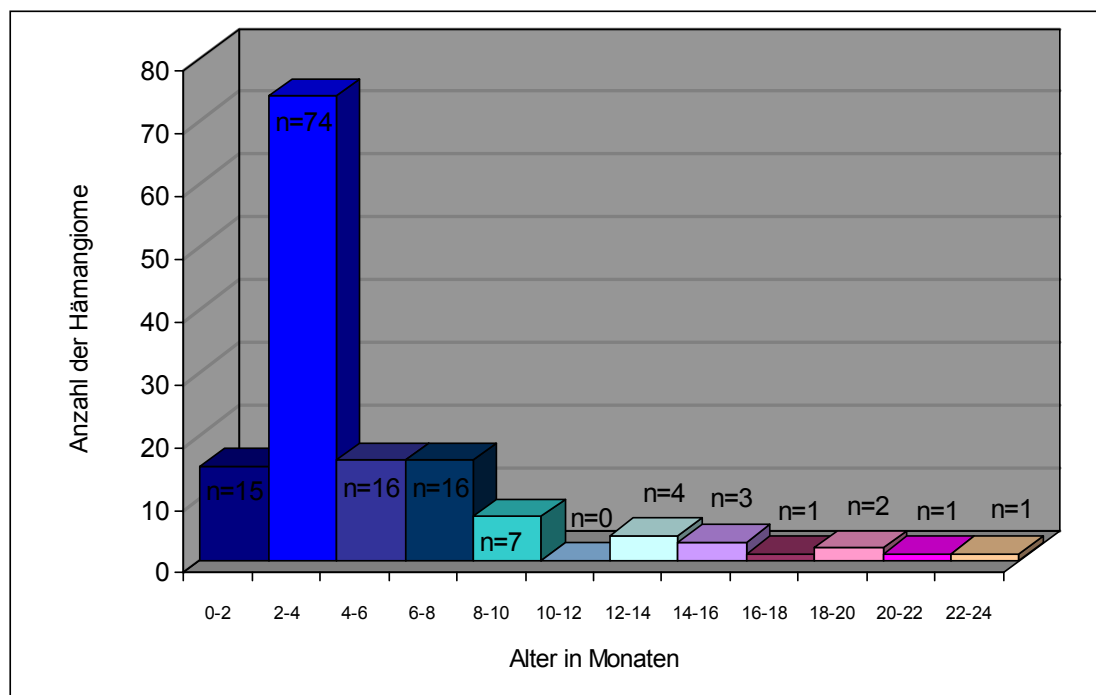


Abb. 6: Altersverteilung bei Erstlaserung

4.3 Lokalisation

Mit 96,5 % (n=141) waren die Mehrzahl der Hämangiome im Kopf- und Halsbereich lokalisiert, gefolgt von Stamm und Anogenitalbereich mit jeweils 1,4 % (n=2). Nur 0,7 % (n=1) der untersuchten Hämangiome befanden sich an den Extremitäten (siehe Abb. 7).

Die Hämangiome im Gesichtsbereich waren mit jeweils 24,8 % am häufigsten an Auge und Wange lokalisiert. Es folgten die Lokalisationen an Lippe (19,7 %), Nase (14,6 %) und Stirn (11,7 %), während Ohr, Kinn und behaarter Kopfbereich selten betroffene waren (siehe Abb. 8).

Des Weiteren war bei der betroffenen Körperseite eine Bevorzugung der linken Seite auffällig. Diese war mit 43,2 % am häufigsten betroffen, gefolgt von der rechten Seite mit 33,6 % und der Mitte mit 23,3 % (siehe Abb. 9).

Die Lokalisation der ausgewerteten Hämangiome ergab folgende Verteilung (siehe auch Abb. 7):

93,8 %	(n=137)	im Kopfbereich,
2,7 %	(n=4)	im Halsbereich,
1,4 %	(n=2)	im Bereich des Stamms,
1,4 %	(n=2)	im Anogenitalbereich,
0,7 %	(n=1)	im Bereich der Extremitäten

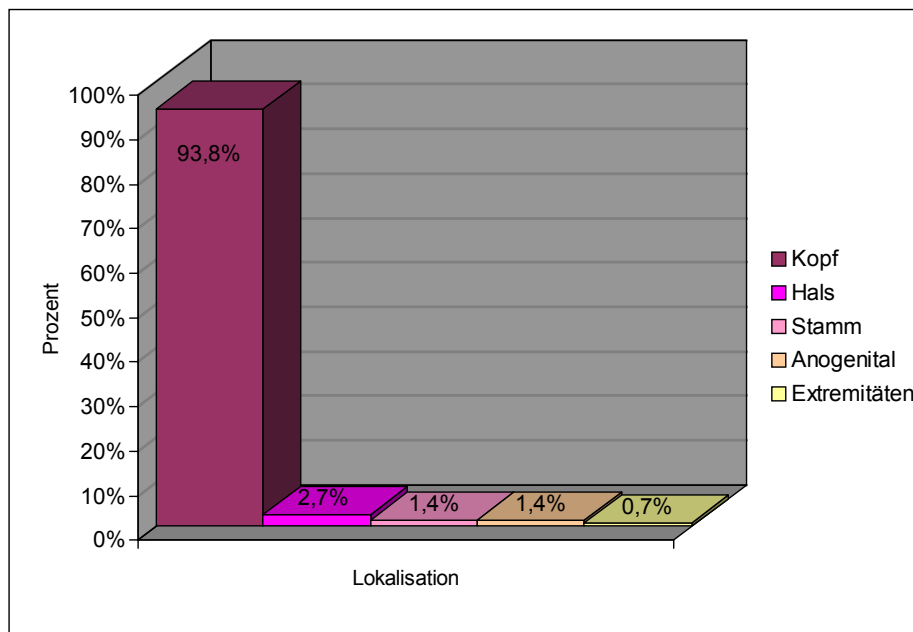


Abb. 7: Lokalisation am ganzen Körper

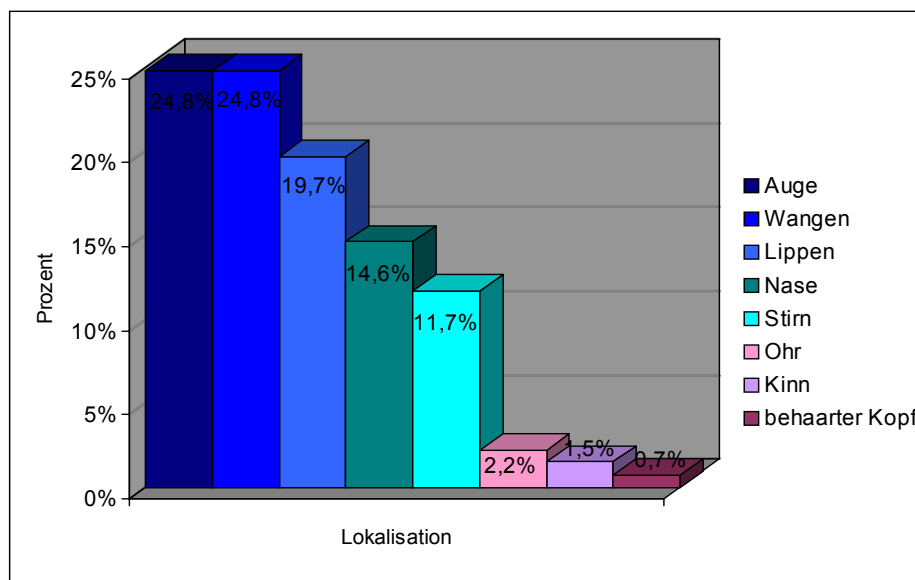


Abb. 8: Lokalisation im Gesicht

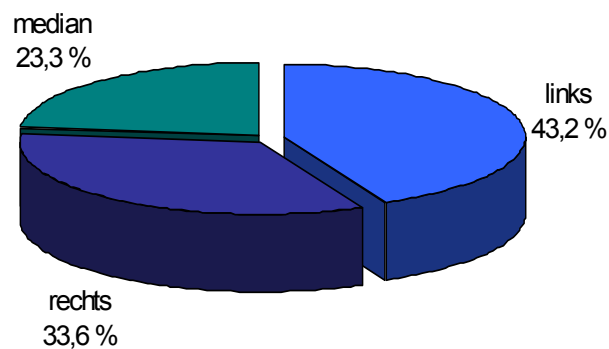


Abb. 9: Seitenbevorzugung

4.4 Hämangiomtyp

In 57 Fällen (39 %) lag ein gemischtes Hämangiom vor, bei 47 Patienten (32,2 %) ein rein subkutanes, 40 Hämangiome (27,4 %) waren tuberös und zwei (1,4 %) waren plan (siehe Abb. 10).

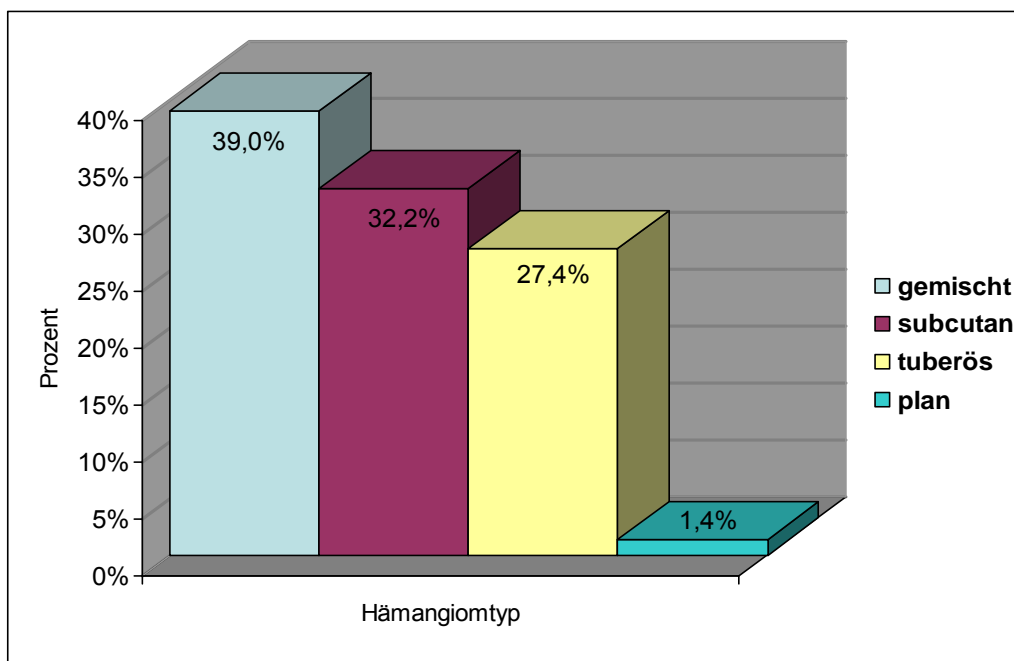


Abb. 10: Hämangiomtypen am gesamten Körper

4.5 Hämangiomanzahl

73,2 % der Hämangiome (n=104) traten solitär auf, während 26,8 % der Patienten (n=38) mindestens zwei Hämangiome aufwiesen, ohne dass eine eigentliche Hämangiomatose vorlag (siehe Abb. 11).

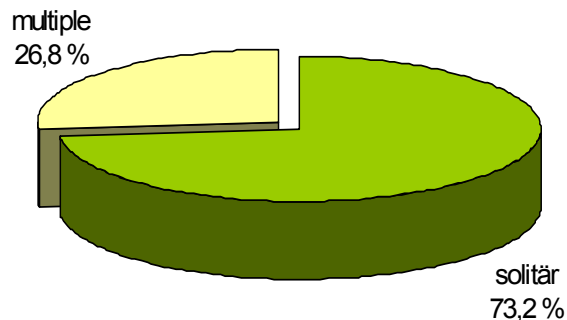


Abb. 11: Hämangiomanzahl

4.6 Hämangiomgröße

Zur Beurteilung der Ausdehnung der Läsion wurde der kutane maximale Durchmesser gemessen. Die Größe der einzelnen Hämangiome bei Erstvorstellung wurde nach dem folgenden Schema dokumentiert:

Für den Kopf-/Halsbereich

K1	< 1 cm
K2	1-2 cm
K3	> 2-5 cm
K4	> 5 cm

Für die Extremitäten und den Rumpf

E, R1	< 2 cm
E, R2	2-7 cm
E, R3	> 7 cm

Für die Anogenitalregion

AG1 < 1 cm

AG2 1-2 cm

AG3 > 2 cm

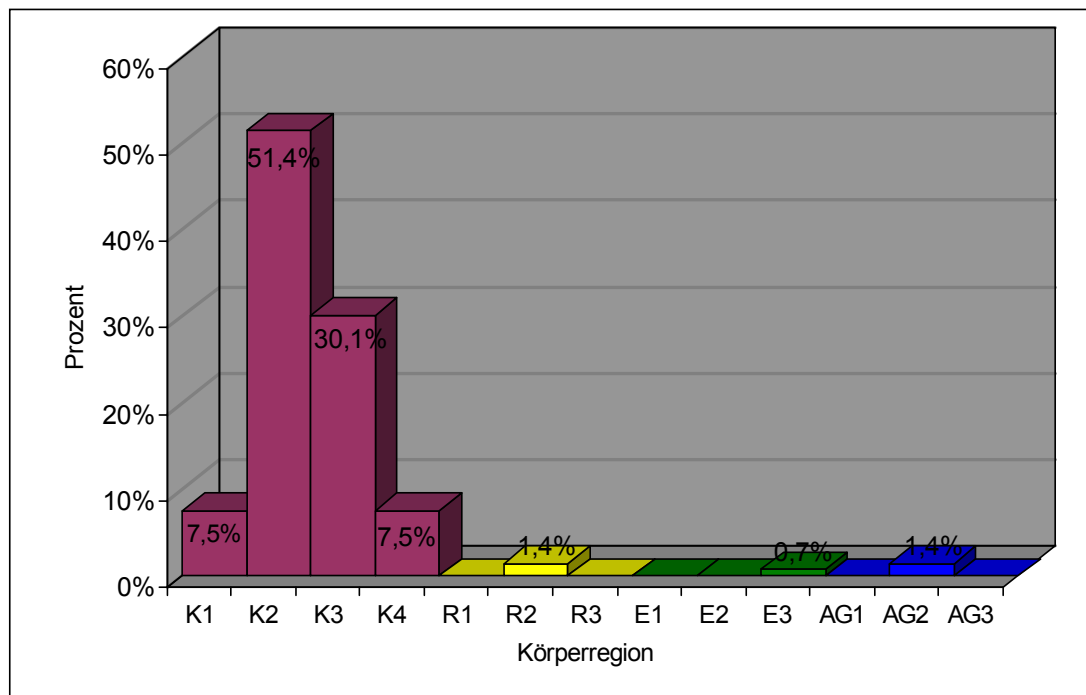


Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der Hämangiomgrößen auf die verschiedenen Körperregionen

Von den 146 beobachteten Hämangiomen waren 60 % (n=88) kleiner als 2 cm und 40 % (n=58) gleich oder größer 2 cm (siehe Abb. 13).

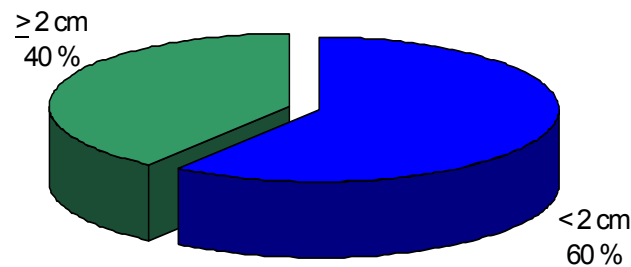


Abb. 13: Hämangiomgröße

Bei genauerer Betrachtung der Größe eines Hämangioms in Bezug auf dessen Lokalisation zeigte sich, dass die Hämangiome am Rumpf und den Extremitäten vor der Therapie alle größer als 5 cm waren, während sie im Kopf-/Halsbereich und in der Anogenitalregion mit 61 % häufiger kleiner als 2 cm waren.

Kein auffälliger Unterschied stellte sich bezüglich der Größe der verschiedenen Hämangiomtypen dar (siehe Tab. 4 und Abb. 14).

Tab. 4: Zusammenhang Größe und Typ der Hämangiome

	oberflächlich	gemischt	tiefliegend
< 2 cm	62 % (n=26)	56 % (n=32)	64 % (n=30)
≥ 2 cm	38 % (n=16)	44 % (n=25)	36 % (n=17)
gesamt	100 % (n=42)	100 % (n=57)	100 % (n=47)

Das Verhältnis der kleinen (< 2 cm) Hämangiome zu den großen (≥ 2 cm) betrug bei den tiefen Läsionen 1,7:1, bei den oberflächlichen 1,62:1 und bei den gemischten 1,2:1 (siehe Tab. 4). Somit waren 64 % (n=30) der tiefliegenden Hämangiome kleiner 2 cm und 36 % (n=17) größer oder gleich 2 cm. Bei den oberflächlichen gehörten 62 % (n=26) zu den kleinen und 38 % (n=16) zu großen Varianten, während es bei den gemischten 56 % (n=32) kleine und 44 % (n=25) große Hämangiome auftraten (siehe Tab. 4).

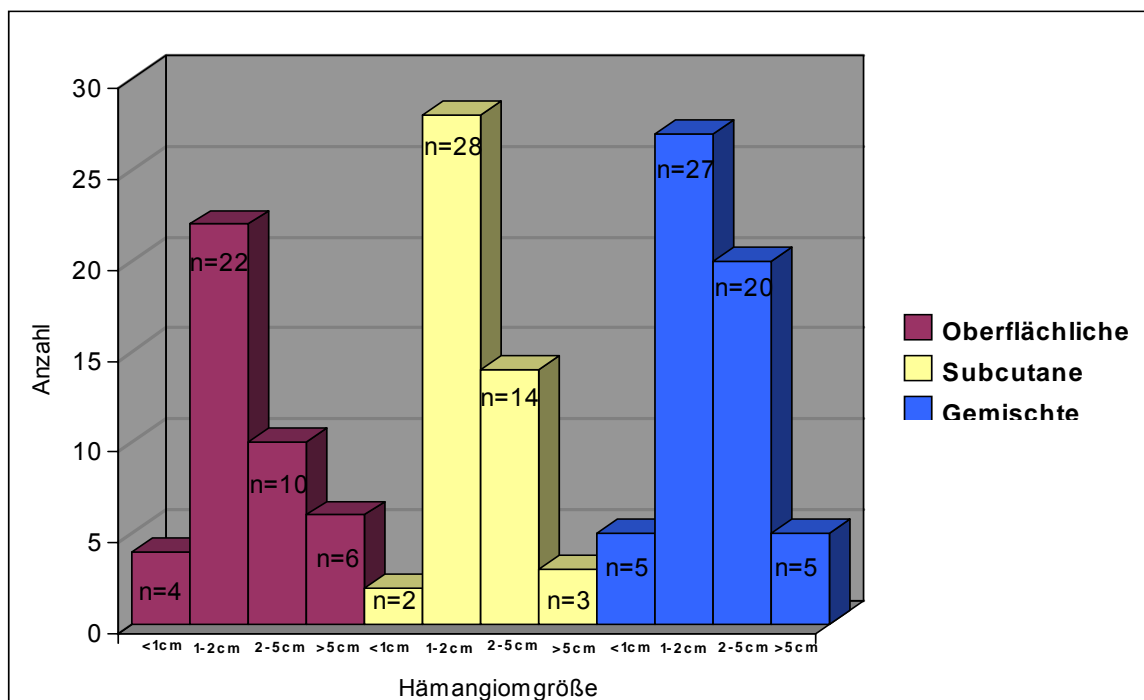


Abb. 14: Anzahl der Hämangiomgrößen bei den verschiedenen Hämangiomtypen

4.7 Begleitdiagnosen

Bei den untersuchten Kindern lag ein relativ hoher Prozentsatz an Frühgeburten vor. 18,3 % der Patienten (n=26) kamen vor der vollendeten 37. SSW zur Welt (siehe Abb. 15).

Ein gehäuftes Auftreten eines Hämangioms war in der 32., 35. und 36. SSW anzutreffen.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Frühgeborenen lag bei 2,04 kg (das leichteste Baby wog 0,87 kg, das Schwerste 2,8 kg).

7 % der Patienten (n=10) waren Mehrlinge, davon ein Drilling und neun Zwillinge.

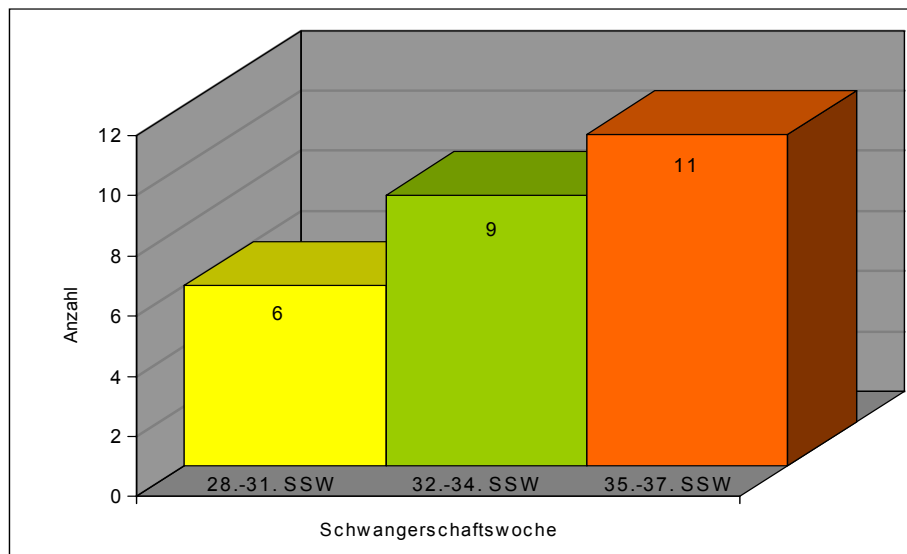


Abb. 15: Auftreten von Hämangiomen im Verhältnis zur Schwangerschaftswoche bei 26 Frühgeburten

4.8 Lasermethode

Zur Anwendung kamen der interstitielle und der perkutane Nd:YAG-Laser.

Mit 78,6 % (n=110) wurde der größte Teil der Hämangiome rein perkutan gelasert, bei 4,3 % (n=6) rein interstitiell und mit einer Kombination der beiden Methoden wurden 17,1 % (n=24) der Läsionen behandelt (siehe Abb. 16).

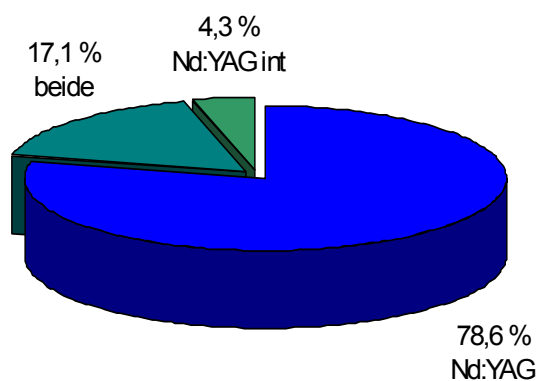


Abb. 16: Lasermethode

Tab. 5: Häufigkeiten Lasermethoden bei den einzelnen Hämangiomtypen

Hämangiomtyp	nur Nd:YAG-Laser	nur Nd:YAG int-Laser	Kombination beider Laser	gesamt
oberflächlich	n=37 (33,6 %)	0	n=4 (16,7 %)	n=41 (29,3 %)
subkutan	n=34 (30,9 %)	n=5 (83,3 %)	n=4 (16,7 %)	n=43 (30,7 %)
gemischt	n=39 (35,5 %)	n=1 (16,7 %)	n=16 (66,7 %)	n=56 (40 %)
gesamt	n=110 (100%)	n=6 (100%)	n=24 (100%)	n=140 (100%)

Alle Hämangiomtypen wurden am häufigsten mit dem oberflächlichen Nd:YAG-Laser therapiert (siehe Abb. 17). Die oberflächlichen Hämangiome zu 90,2 %, bei den subkutanen waren es 79,1 % und bei den gemischten 69,6 %. Es konnte aber auch statistisch gesichert werden, dass bei den unterschiedlichen Hämangiomtypen unterschiedliche Laserformen gehäuft angewendet wurden.

So kam der interstitielle Nd:YAG-Laser fast ausschließlich bei den subkutanen Hämangiomen zum Einsatz (dort mit 11,6 %). Viermal so oft wie bei den anderen Hämangiomtypen wurden die gemischten Formen mit beiden Laserarten behandelt. Die oberflächlichen Läsionen wurden mit 90,2 % fast ausschließlich perkutan gelasert, während der interstitielle Laser hier in keinem Fall zum Einsatz kam (siehe Tab. 5 und Abb. 17).

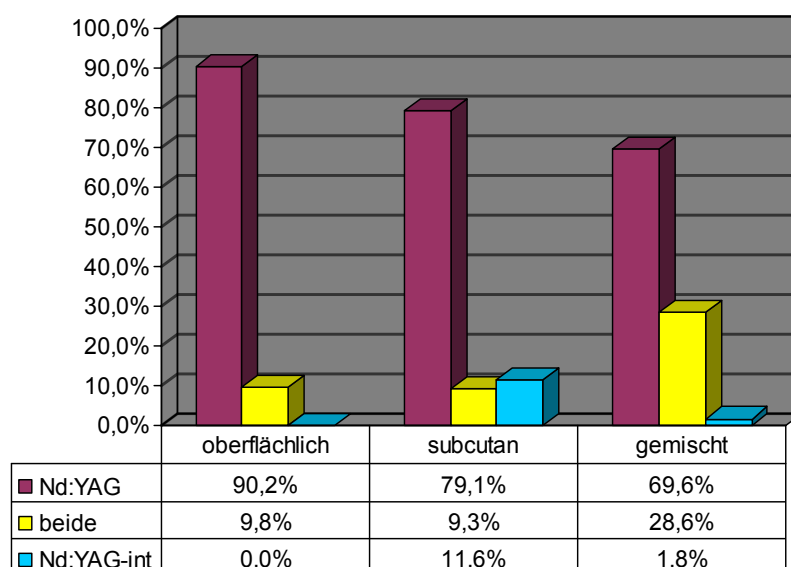


Abb. 17: Lasermethoden bei einzelnen Hämangiomtypen

Bei genauerer Betrachtung der Lasermethode bei den einzelnen Sitzungen fällt auf, dass 95 % der Patienten (n=133) bei ihrer ersten Behandlung mit dem perkutanen Nd:YAG gelasert wurden. Nur 5 % (n=7) erhielten den Nd:YAG interstitiell, wobei fünf dieser Hämangiome subkutan und zwei gemischt waren (siehe Abb. 18).

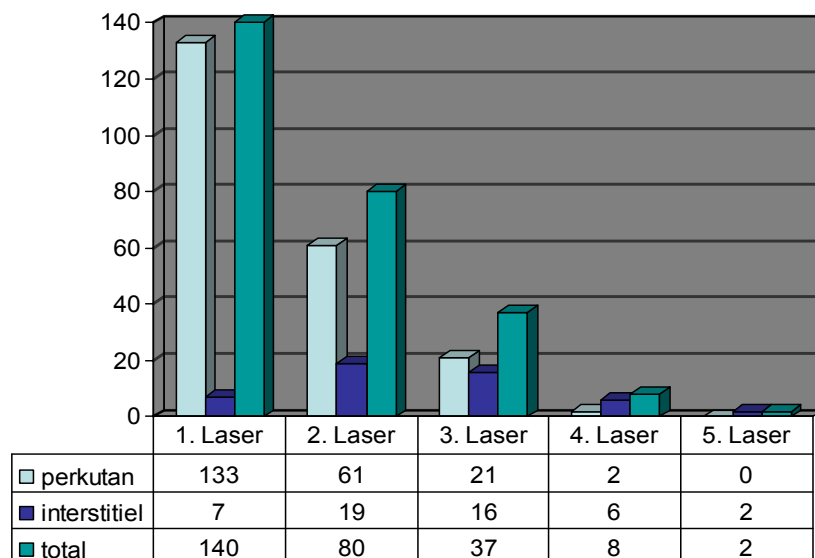


Abb. 18: Laser-Methode bei den einzelnen Sitzungen

4.9 Anzahl der Laser-Sitzungen

Der Hauptanteil (42,9%, n=60) der Hämangiome erhielt nur eine Laser-Behandlung. 30,7 % (n=43) erhielten zwei und 20,7 % (n=29) drei Behandlungen. Bei 4,3 % (n=6) war eine vierte und bei 1,4 % (n=2) eine fünfte Laser-Behandlung notwendig (siehe Tab. 6).

Die Abstände zwischen den einzelnen Sitzungen betrugen, abhängig vom Tumorwachstum, durchschnittlich 3,4 Monate (frühestens innerhalb einer Woche, am längsten nach 1,3 Jahren).

Bei genauerer Betrachtung, wie viele Lasersitzungen bei den unterschiedlichen Hämangiomtypen zur Anwendung kamen, fällt auf, dass die oberflächlichen Hämangiome größtenteils (61%) nur einmal gelasert wurden und die subkutanen mit

41,9% größtenteils zweimal. Beim gemischten Typ verteilen sich die Anteile gleichmäßig auf einmal- (33,9 %), zweimal (25 %) und dreimal (28,6 %) gelasert. Die gemischten Hämangiomen waren auch der einzige Typ der sogar eine 5. Laserbehandlung benötigte, dies in zwei Fällen (siehe Tab. 6 und Abb. 19).

Tab. 6: Anzahl durchgeführter Laserungen bei den unterschiedlichen Hämangiomtypen

Hämangiomtyp	1 Laser	2 Laser	3 Laser	4 Laser	5 Laser	gesamt
plan	n=1 (50 %)	n=1 (50 %)	n=0	n=0	n=0	n=2
tuberös	n=24 (61,5 %)	n=10 (25,6 %)	n=4 (10,3 %)	n=1 (2,6 %)	n=0	n=39
subkutan	n=16 (37,2 %)	n=18 (41,9 %)	n=9 (20,9 %)	n=0	n=0	n=43
gemischt	n=19 (33,9 %)	n=14 (25 %)	n=16 (28,6 %)	n=5 (8,9 %)	n=2 (3,6 %)	n=56
gesamt	n=60 (42,9 %)	n=43 (30,7 %)	n=29 (20,7 %)	n=6 (4,3 %)	n=2 (1,4 %)	n=140

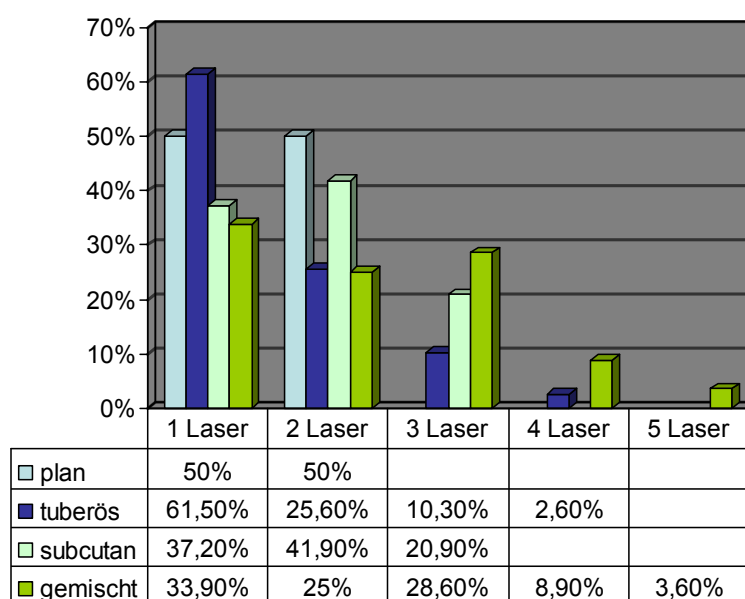


Abb. 19: Anzahl durchgeführter Laserungen bei den unterschiedlichen Hämangiomtypen

Beim Vergleich der Anzahl angewandter Laser bei den verschiedenen Hämangiomgrößen fällt auf, dass kleine Hämangiome meist weniger oft gelasert wurden als die größeren. Bei den < 1 cm großen Läsionen wurden 80 % nur einmal gelasert, bei den 1-2 cm großen waren es mit 45,3 % knapp nur noch die Hälfte. Bei den 2-5 cm großen Läsionen wurde der Hauptanteil mit 38,1 % zweimal gelasert und bei den über 5 cm großen Hämangiomen kam der Laser in gleichen Anteilen ein-, zwei- und dreimal zum Einsatz, während die restlichen 7,7 % hier einen vierten Laser benötigten (siehe Abb. 20).

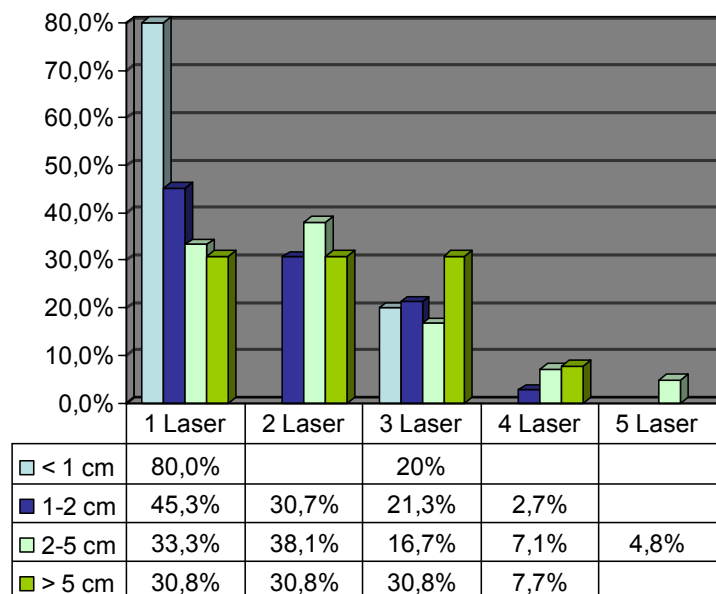


Abb. 20: Anzahl durchgeführter Laserungen bei den unterschiedlichen Hämangiomgrößen

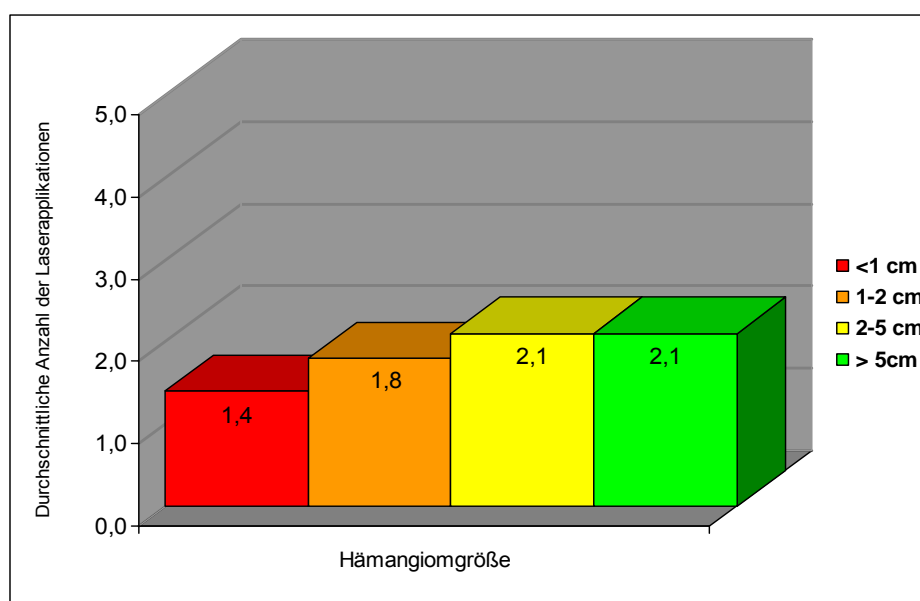


Abb. 21: Durchschnittliche Anzahl der Laserapplikationen bei den unterschiedlichen Hämangiomgrößen

Tab. 7: Anzahl der Laser bei unterschiedlichen Hämangiomgrößen

Hämangiomgröße	1 Laser	2 Laser	3 Laser	4 Laser	5 Laser	gesamt
<1 cm	n=8 (80%)	n=0	n=2 (20 %)	n=0	N=0	n=10 (100%)
1-2 cm	n=34 (45,3 %)	n=23 (30,7 %)	n=16 (21,3 %)	n=2 (2,7 %)	N=0	n=75 (100%)
2-5 cm	n=14 (33,3 %)	n=16 (38,1%)	n=7 (16,7 %)	n=3 (7,1 %)	n=2 (4,8 %)	n=42 (100%)
>5 cm	n=4 (30,8 %)	n=4 (30,8 %)	n=4 (30,8 %)	n=1 (7,7 %)	N=0	n=13 (100%)
gesamt	n=60 (42,9 %)	n=43 (30,7 %)	n=29 (20,7 %)	n=6 (4,3 %)	n=2 (1,4 %)	n=140 (100%)

4.10 Therapieerfolg (zum Zeitpunkt der letzten klinischen Untersuchung)

Zum Therapieerfolg lagen von 136 Patienten mit 140 Hämangiomen Angaben vor.

Als Erfolg wurde ein erzielter Wachstumsstopp, ein Rückgang oder sogar eine Vollremission des Hämangioms gewertet. Kriterien der Rückbildung waren die erzielte Volumenreduktion sowie eine Abblassung. Diese Parameter wurden mittels der angefertigten Polaroid-Fotos schriftlich in der Patientenakte dokumentiert. Zusätzlich erfolgte noch ein Anschreiben an die Familien der Patienten, da diese größtenteils in der Ambulanz des von Haunerschen Kinderspitals nicht mehr in Behandlung waren und somit keine aktuellen Informationen bezüglich der Hämangiomentwicklung vorlagen.

Von den angeschriebenen 136 Patienten konnten 45 Antworten ausgewertet werden. Erhielt ein Patient im Therapieverlauf zusätzlich zur Lasertherapie eine operative Hämangiomreduktion, wurde nur das letzte Stadium vor diesem Korrektureingriff berücksichtigt.

Von den 140 Hämangiomen zeigte die Behandlung bei 85,7 % (n=120) Erfolg (bei 14,3 % (n=20) keinen Erfolg).

Doch selbst bei den 20 Hämangiomen, die bei der letzten Konsultation ein Wachstum aufwiesen, zeigten zwei einen vorangegangenen Stillstand und vier sogar einen kurzzeitigen vorangegangenen Rückgang. Das heißt, bei nur 9,9 % (n=14) aller gelaserten Hämangiome zeigte die Therapie keinerlei Einfluss auf das Wachstum der Hämangiome.

Von den erfolgreich therapierten Hämangiomen bildeten sich 58,3 % (n=70, entspricht 50 % der gesamten Hämangiome) deutlich zurück, bei 36,7 % (n=44, entspricht 31,4 % der gesamten Hämangiome) kam es zur Vollremission und bei 5,0 % (n=6, entspricht 4,3 % der gesamten Hämangiome) konnte ein Stillstand erzielt werden (siehe Abb. 22).

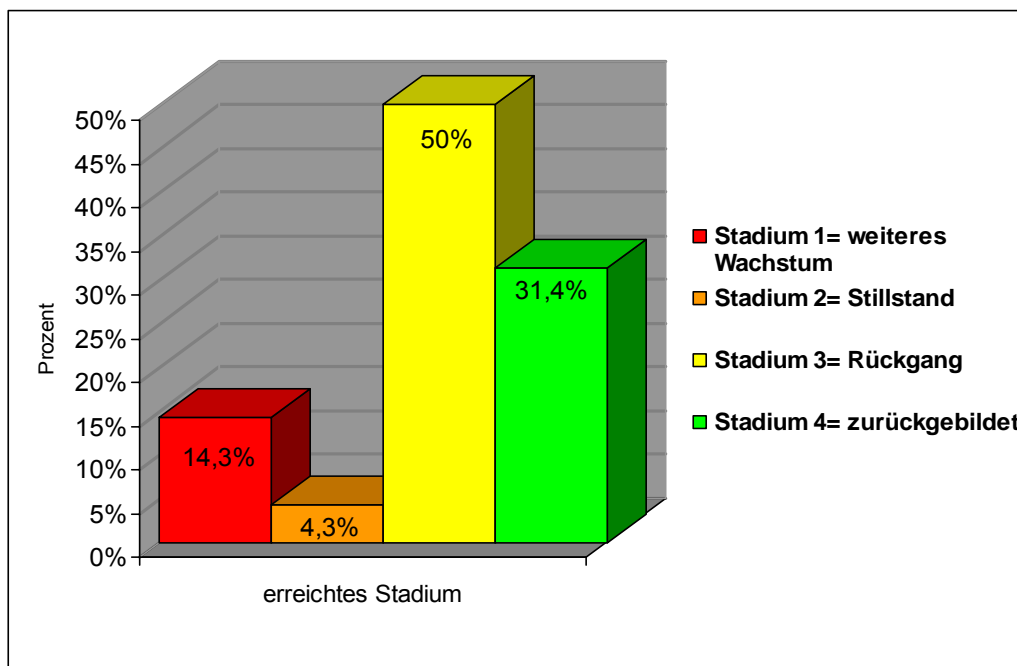


Abb. 22: Therapieerfolg

Mit einem minimalen Alter von 0,25 Jahren und einem maximalen von 5,86 Jahren war eine Remission mit durchschnittlich 0,945 Jahren zu erkennen.

Das Durchschnittsalter, in dem sich das Hämangiom komplett zurückgebildet hatte (Stadium 4), betrug 4,28 Jahre. Der jüngste Patient war dabei 1,21 Jahre alt, der Älteste 8,68 Jahre.

4.11 Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg

4.11.1 Zusammenhang Lokalisation und Erfolg

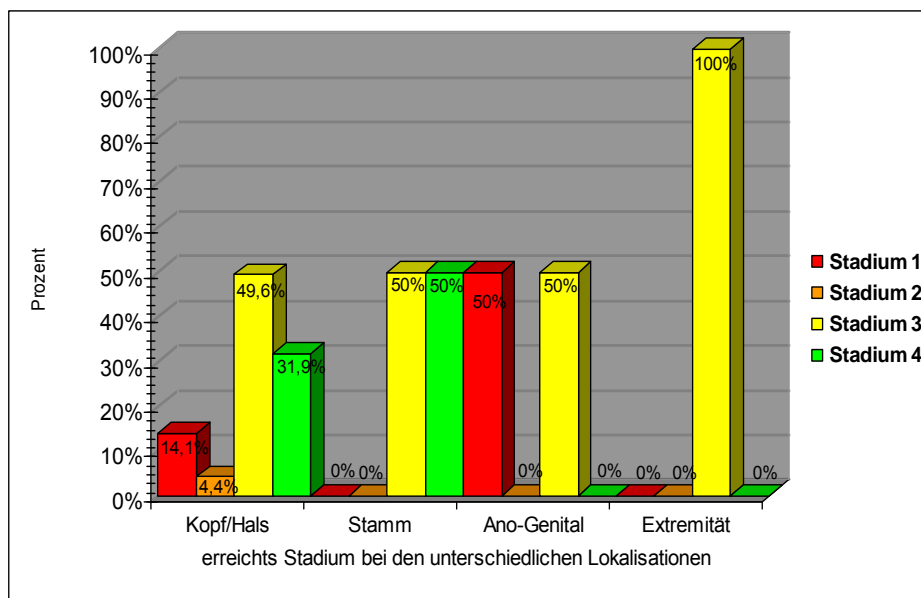


Abb. 23: Erreichtes Stadium bei den unterschiedlichen Lokalisationen

Es zeigte sich, dass sich bei den Hämangiomen im Kopf-/Halsbereich mit 49,6 % (n=67) am häufigsten ein Rückgang einstellte, gefolgt von einer kompletten Remission mit 31,9% (n=43), einem weiteren Wachstum mit 14,1 % (n=19) und dem Stillstand mit 4,4 % (n=6) (siehe Tab. 8, Abb. 23). Am Stamm kam es jeweils mit 50 % (n=1) zu einem Rückgang bzw. einer kompletten Remission. Anogenital zeigten eine Hälfte (n=1) weiteres Wachstum und die andere Hälfte einen Rückgang. Bei einem einzigen Hämangiom an einer Extremität konnte Stadium 3, also eine Reduzierung der Masse erzielt werden.

Tab. 8: Erreichtes Stadium bei den verschiedenen Lokalisationen

Lokalisation	Wachstum	Stillstand	Rückgang	Komplette Remission	gesamt
Kopf/Hals	n=19 (14,1%)	n=6 (4,4%)	n=67 (49,6%)	n=43 (31,9%)	n=135 (100%)
Stamm	n=0	n=0	n=1 (50%)	n=1 (50%)	n=2 (100%)
Ano-Genital	n=1 (50%)	n=0	n=1 (50%)	n=0	n=2 (100%)
Extremität	n=0	n=0	n=1 (100%)	n=0	n=1 (100%)
gesamt	n=20	n=6	n=70	n=44	n=140 (100%)

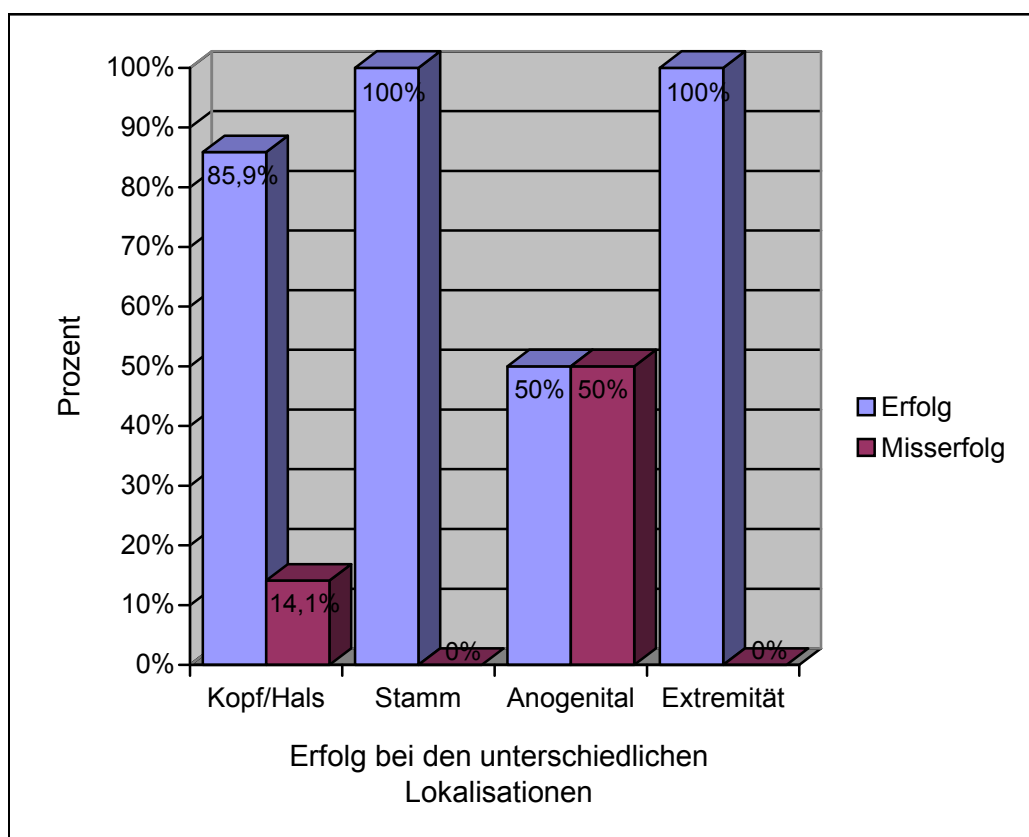


Abb. 24: Verteilung von Erfolg zu Misserfolg bei den verschiedenen Lokalisationen

4.11.2 Zusammenhang Typ und Erfolg

Das Verhältnis des Therapiemisserfolgs zum Erfolg bei den oberflächlichen Hämangiomen betrug 1:12,7. Das heißt 7,3 % (n=3) der oberflächlichen Hämangiome wurden ohne Erfolg und 92,7 % (n=38) mit Erfolg behandelt. Es folgten die subkutanen Hämangiome mit einem Verhältnis von 1:5,1. Hier zeigten 16,3 % (n=7) weiterhin ein Wachstum, während bei 83,7 % (n=36) die Therapie zum gewünschten Erfolg führte.

Bei den gemischten Formen stellte sich bei 82,1 % (n=46) ein erfolgreiches Ergebnis ein, bei 17,9 % (n=10) blieb ein Ansprechen auf die Therapie aus. Dies entspricht einem Verhältnis von 1:4,6 (siehe Abb. 25 und Tab. 9).

Es zeigte sich somit, dass eine erfolgreiche Laserbehandlung bei den oberflächlichen Hämangiomen häufiger war als bei den subkutanen und am seltensten bei den gemischten Typen.

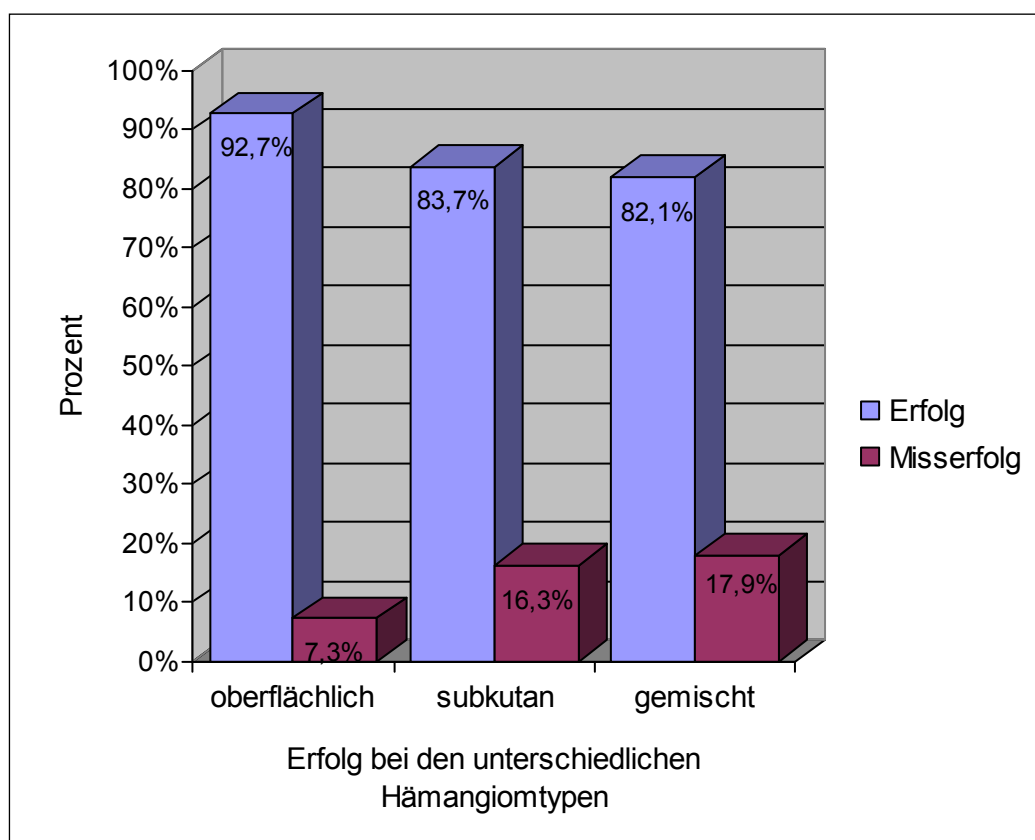


Abb. 25: Verhältnis Erfolg zu Misserfolg bei den einzelnen Hämangiomtypen

Tab. 9: Erreichtes Stadium bei den unterschiedlichen Hämangiomtypen

Hämangiomtyp	Wachstum	Stillstand	Rückgang	Komplette Remission	gesamt
plan/tuberös	n=3 (7,3%)	n=2 (4,9%)	n=22 (53,7%)	n=14 (34,1%)	n=41 (100%)
subkutan	n=7 (16,3%)	n=3 (7%)	n=17 (39,5%)	n=16 (37,2%)	n=43 (100%)
gemischt	n=10 (17,9%)	n=1 (1,8%)	n=31 (55,4%)	n=14 (25%)	n=56 (100%)
gesamt	n=20	n=6	n=70	n=44	n=140 (100%)

Es zeigte sich, dass eine Remission bei den oberflächlichen Hämangiomen signifikant früher eintrat als bei gemischten ($p=0,005$) bzw. subkutanen Formen ($p=0,017$). Das Durchschnittsalter bei Eintreten in das Stadium 3 betrug bei den oberflächlichen Hämangiomen 0,6991 Jahre und bei den gemischten 1,0396. Bei den subkutanen dauerte es mit 1,0618 Jahren am längsten, bis ein Rückgang des Hämangioms zu erkennen war (siehe Abb. 26). Zwischen den gemischten und subkutanen Hämangiomen war kein signifikanter Unterschied beim Alter zum Zeitpunkt des Beginns der Remission vorhanden ($p=0,976$).

Mit einem Durchschnittsalter von 3,2263 haben sich die subkutanen Hämangiome mit Abstand am frühesten komplett zurückgebildet bzw. sind durch ihre Lage und die normale Haut nicht mehr erkennbar. Mit 4,8564 Jahren bei den oberflächlichen und 4,8921 Jahren bei den gemischten Hämangiomen war das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der kompletten Remission annähernd gleich ($p=0,945$). Zwischen oberflächlichen und subkutanen Hämangiomen war kein signifikanter Unterschied vorhanden bezüglich des Alters bei kompletter Remission, mit einem $p=0,053$ zeigte sich aber eine Tendenz. Beim Vergleich der gemischten mit den subkutanen Hämangiomen zeigte sich ein signifikant früheres Stadium 4 bei den subkutanen als bei den gemischten Formen ($p=0,016$).

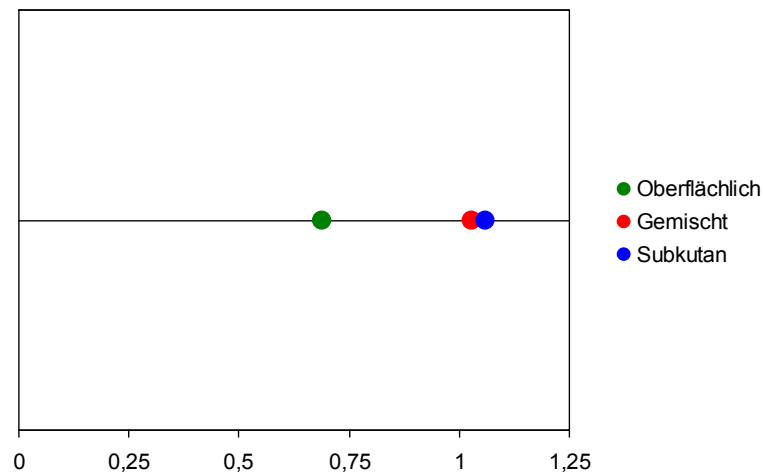


Abb. 26: Durchschnittsalter in Jahren bei Eintreten in Stadium 3

4.11.3 Zusammenhang Größe und Erfolg

Bei allen Größengruppen war ein Rückgang oder eine komplette Remission am häufigsten (siehe Tab. 10). Eine vollständige Rückbildung war in der Gruppe der <1 cm großen Hämangiome mit 50 % am häufigsten. In den Gruppen 1-2 cm und 2-5 cm zeigte der größte Anteil mit 53,3 % bzw. 47,6 % einen Rückgang.

Mit 53,8 % zeigten knapp über die Hälfte der >5 cm großen Läsionen eine Rückbildung, während es bei fast annähernd gleich so vielen mit 46,2 % zur Komplett-Remission kam.

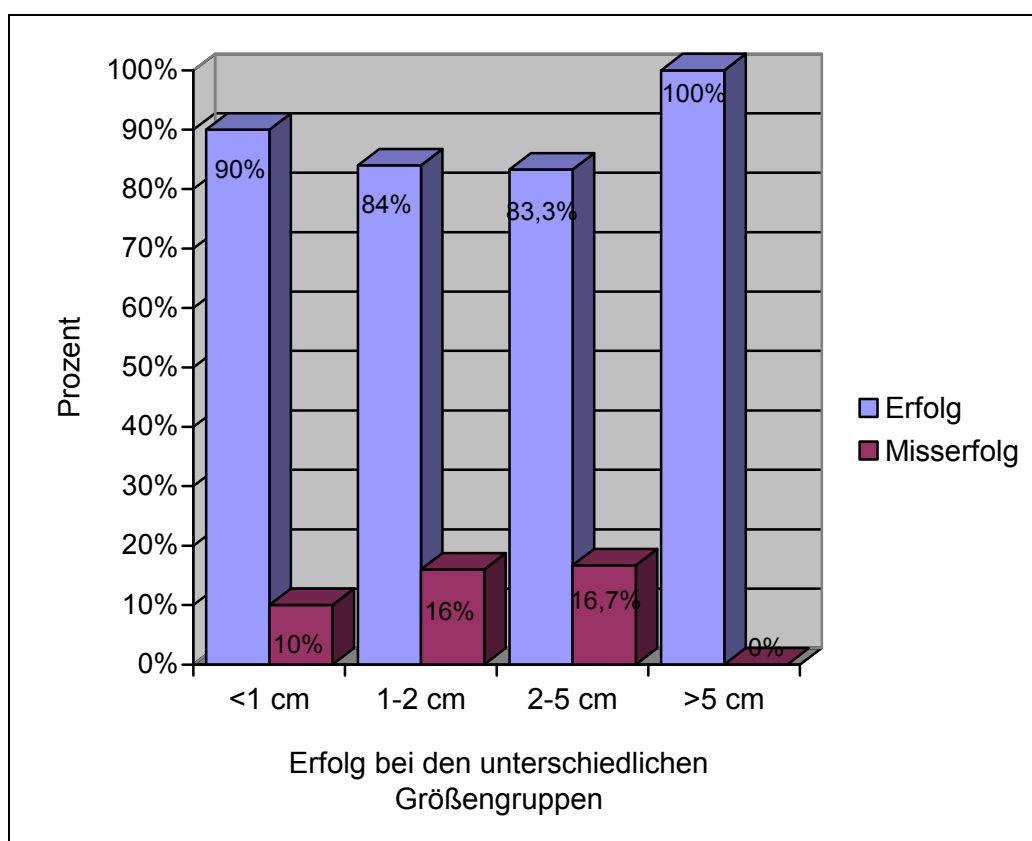


Abb. 27: Verhältnis Erfolg zu Misserfolg bei Größengruppen

Tab. 10: Erreichtes Stadium bei verschiedenen Hämangiomgrößen

Größe	Wachstum	Stillstand	Rückgang	Komplette Remission	gesamt
< 1 cm	n=1 (10%)	n=1 (10%)	n=3 (30%)	n=5 (50%)	n=10 (100%)
1-2 cm	n=12 (16%)	n=2 (2,7%)	n=40 (53,3%)	n=21 (28%)	n=75 (100%)
2-5 cm	n=7 (16,7%)	n=3 (7,1%)	n=20 (47,6%)	n=12 (28,6%)	n=42 (100%)
>5 cm	n=0	n=0	n=7 (53,8%)	n=6 (46,2%)	n=13 (100%)
gesamt	n=20	n=6	n=70	n=44	n=140

Eine Remission stellte sich bei den unter 5 cm großen Hämangiomen mit durchschnittlich 0,9648 Jahren und somit später ein als bei den über 5 cm großen mit 0,7954, es liegt jedoch kein signifikanter Unterschied vor ($p=0,165$).

Das Durchschnittsalter, in dem sich die unter 5 cm großen Hämangiome zurückgebildet hatten, betrug 4,0071 Jahre, bei den über 5 cm großen waren es 5,9717 Jahre. Statistisch lässt sich hier mit einer Signifikanz von $p=0,034$ nachweisen, dass sich die über 5 cm großen Läsionen später komplett zurückgebildet haben als die unter 5 cm großen Formen.

Bei einer Teilung des Patientenkollektivs in unter 2 cm große und über 2 cm große Hämangiome lässt sich jedoch weder beim Erreichen des Stadiums 3 noch des Stadiums 4 ein signifikanter Unterschied im Alter der Patienten zu diesem Zeitpunkt feststellen ($p=0,916$ bzw. $p=0,821$).

Die unter 2 cm großen Hämangiome verkleinerten sich ab einem durchschnittlichen Alter von 0,9912 Jahren und waren mit durchschnittlich 4,2154 Jahren komplett zurückgebildet. Bei den über 2 cm großen Hämangiomen waren es 0,8771 und 4,3611 Jahre.

4.11.4 Zusammenhang Lasertyp, Anzahl der Sitzungen und Erfolg

Bei den Hämangiomen, die rein mit dem perkutanen Nd:YAG-Laser behandelt wurden, stellte sich bei 47,3 % ($n=52$) eine Rückbildung ein, bei 35,5 % ($n=39$) kam es zur vollständigen Remission, bei 13,6 % ($n=15$) zeigte die Läsion weiterhin Wachstum und bei 3,6 % ($n=4$) kam das Wachstum zum Stillstand. Das Verhältnis Erfolg zum Misserfolg betrug 6,3:1.

Der Erfolg der Lasertherapie verteilte sich bei den $n=6$ Hämangiomen, die rein interstitiell gelasert wurden, auf 50 % ($n=3$) im Stadium 4, auf 33,3 % ($n=2$) im Stadium 1 und auf 16,7 % ($n=1$) im Stadium 3. Es lag ein Verhältnis von Erfolg zu Misserfolg von 2:1 vor.

Wenn beide Laserarten zum Einsatz kamen, zeigte das behandelte Hämangiom in 70,8 % der Fälle ($n=17$) am häufigsten eine Remission. 12,5 % ($n=3$) zeigten keinen Erfolg, und mit jeweils 8,3 % ($n=2$) kam es zum Wachstumsstillstand bzw. zu einer

kompletten Rückbildung. Somit kam es hier mit 7:1 deutlich häufiger zu einem Erfolg (siehe Abb. 28).

Bei 44 Hämangiomen (31,4 % aller Hämangiome) konnte ein vollständiger Rückgang bei durchschnittlich 1,7 Laser-Sitzungen erreicht werden, in 21 Fällen gelang dieses therapeutische Ergebnis bereits nach der ersten Behandlung.

In den verbleibenden 96 Fällen (68,6 %), mit zumeist ausgedehnten Läsionen, konnte eine deutliche Reduktion bei 70 Hämangiomen (72,9 %) in durchschnittlich zwei Sitzungen erzielt werden (siehe Tab. 11).

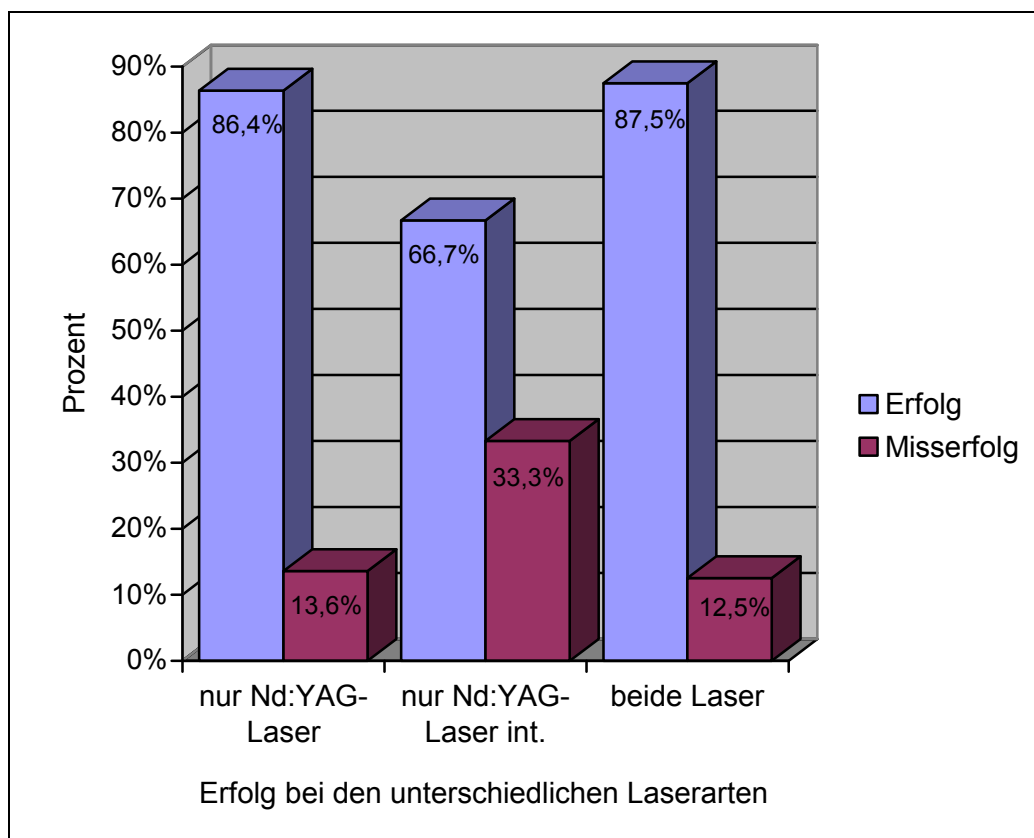


Abb. 28: Verhältnis Erfolg zu Misserfolg bei unterschiedlichen Laserarten

Tab. 11: Erfolg der Behandlung in Abhängigkeit von der Sitzungsanzahl

Sitzungen	Wachstum	Stillstand	Rückgang	Komplette Remission	gesamt
1	n=6 (10%)	n=3 (5%)	n=30 (50%)	n=21 (35%)	n=60 (100%)
2	n=8 (18,6%)	n=2 (4,7%)	n=18 (41,9%)	n=15 (34,9%)	n=43 (100%)
3	n=5 (17,2%)	n=1 (3,5%)	n=16 (55,2%)	n=7 (24,1%)	n=29 (100%)
4	n=0	n=0	n=5 (83,3%)	n=1 (16,7%)	n=6 (100%)
5	n=1 (50%)	n=0	n=1 (50%)	n=0	n=2 (100%)
gesamt	n=20	n=6	n=70	n=44	n=140

4.12 Residuen

Bei 59 % (n=26) der Patienten im Stadium 4 bestanden nach dem Rückgang des Hämangioms bei letzter Vorstellung in der Ambulanz bzw. bei Rückmeldung auf das Anschreiben noch Residuen.

11 Patienten wiesen dabei zwei Rückstände auf, so dass sich eine Summe von 37 Residuen ergab, die sich wie folgend einteilen ließen (siehe Abb. 29).

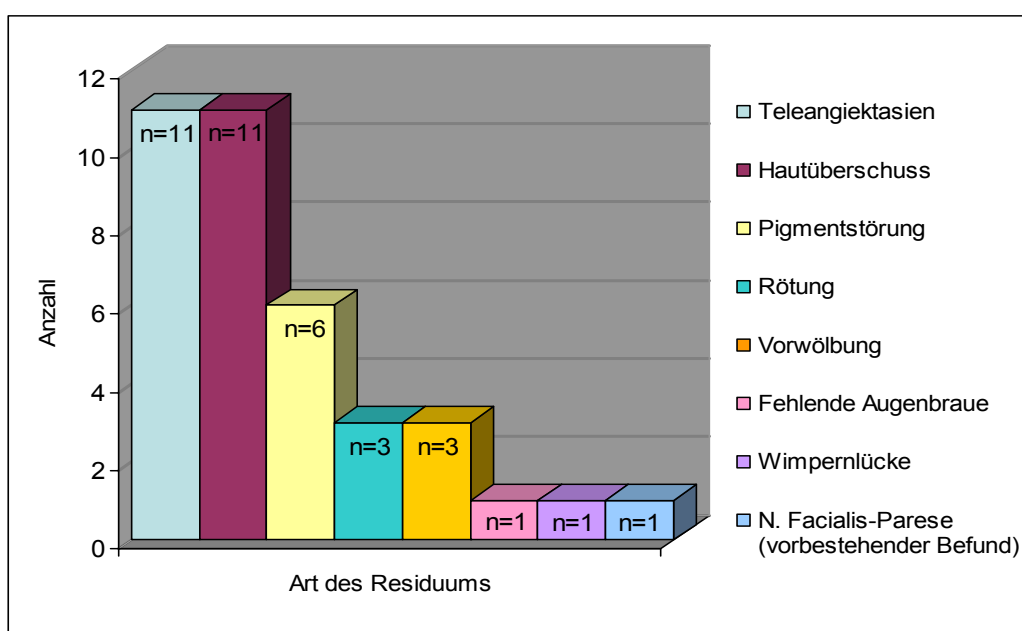


Abb. 29: Residuen

Teleangiektasien und narbige, überschüssige Haut waren die häufigsten Rückstände und jeweils bei 11 Patienten (29,7 %) anzutreffen.

6 Patienten (16,2 %) wiesen eine Pigmentstörung auf. Bei drei Patienten (8,1 %) hinterließ das abgeheilte Hämangiom eine Rötung und bei weiteren drei eine Vorwölbung. Weitere individuelle Residuen waren eine N. Facialis-Parese (vorbestehender Befund als Komplikation einer auswärtig durchgeführten Laserung), eine Wimpernlücke und eine fehlende Augenbraue.

Die Verteilung der Residuen zeigte eine Bevorzugung der Wangen- und Augenregion (siehe Abb. 30):

Wange n=9, Auge n=7, Stirn n=4, Hals n=2, Lippe n=2, Ohr n=1 und Abdomen n=1. Diese Verteilung entspricht der ursprünglichen Verteilung der Hämangiome.

Ein Risikofaktor für die Entstehung eines Residuums war die epidermale Lokalisation im Stratum papillare. Oberflächliche Läsionen zeigten zu 71,4 % nach der Remission noch Rückstände, während es bei den gemischten 57,1 % und bei den subkutanen 50 % waren.

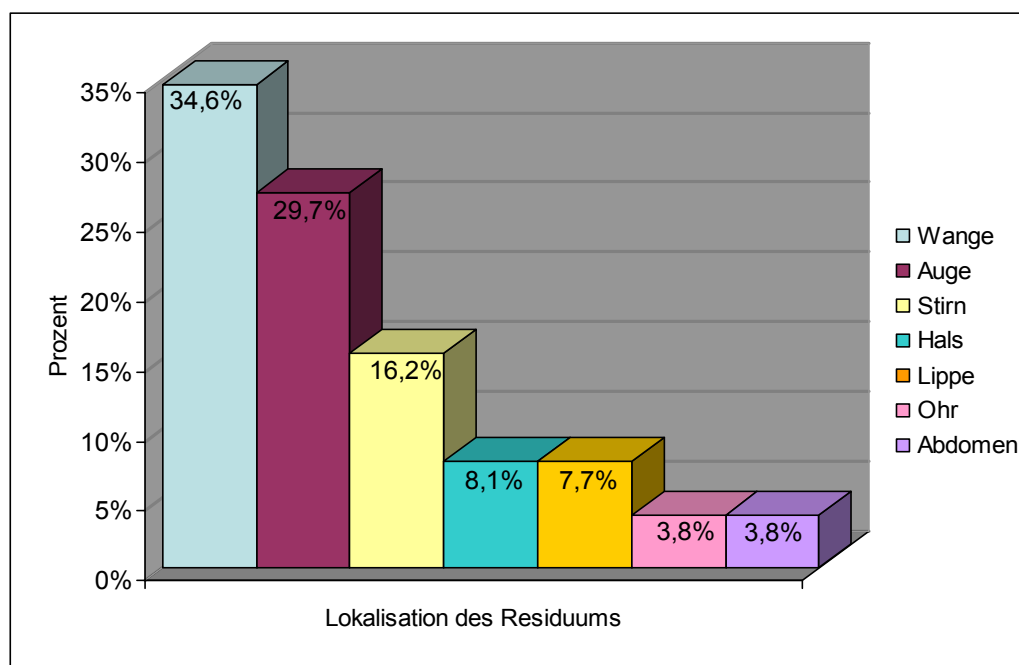


Abb. 30: Lokalisation der Residuen

5. Diskussion

Nachdem im vorangegangenen Teil die einzelnen Ergebnisse vorgestellt wurden, erfolgt nun ihre Interpretation und Darstellung der signifikanten Unterschiede. Des Weiteren werden die gefundenen Ergebnisse mit denen anderer Studien verglichen. Zuvor werden aber die angewandten Materialien und Methoden kritisch besprochen.

5.1 Material und Methoden

Im Folgenden werden nun die Besonderheiten der vorliegenden Patienten, die angewandten Einteilungskriterien sowie die statistischen Tests diskutiert. Hierbei wird deren Wahl begründet, es werden mögliche Fehler diskutiert und für weitere Studien auf diesem Gebiet eventuelle Verbesserungsvorschläge gemacht.

5.1.1 Patienten

Das hier untersuchte Patientenkollektiv weist letztendlich immer selektierte Hämangiome auf, da anzunehmen ist, dass ein Teil der unkomplizierten Hämangiome gar nicht erst vorgestellt wird. Meist werden die leichten Fälle von niedergelassenen Kinderärzten betreut. Dieser Umstand ist allerdings für diese Studie bezüglich des Erfolgs der Lasertherapie von geringer Bedeutung. Die normale Lokalisationsverteilung kann aber durchaus von der in dieser Studie abweichen, da hier primär kritische Hämangiome vorlagen.

Es wurden immer alle gelaserten Hämangiome eines Patienten ausgewertet, wie in den meisten anderen Studien [3, 33, 47, 48, 49]. Individuelle Unterschiede im Ansprechen auf die Therapie wurden also nicht berücksichtigt. Genauso wenig wurde der eventuelle Einfluss eines vorangegangenen Therapieversuchs, wie z.B. einer Kryo- oder Kortikosteroidtherapie, auf die Laserbehandlung beachtet.

5.1.2 Einteilungskriterien

Die Einteilung in Geschlecht, Alter, Lokalisation und Hämangiomanzahl erfolgte in Anlehnung an die üblichen Einteilungskriterien anderer Arbeiten. Bei der Zuordnung des Hämangiomtyps richtete man sich nach der in den meisten anderen Studien üblichen Einteilung in oberflächlich, tiefliegend und gemischt [14, 55]. Bezüglich der Hämangiomgröße fanden sich in den verschiedenen Publikationen immer entweder sehr unterschiedliche oder gar keine Unterteilungen. Die Gruppen in dieser Studie wurden in einem Schema festgelegt, das eine relativ detaillierte und genaue statistische Auswertung möglich machte.

Es ist davon auszugehen, dass die Diagnose Hämangiom sowie auch die Zuordnung zum Hämangiomtyp korrekt erfolgte. So bestätigten auch Cremer et al., dass hier meist eine reine Blickdiagnostik ausreichend ist, und Mulliken & Glowacki gingen bei bis zu 96% der vaskulären Veränderungen davon aus, dass eine gründliche Anamnese und ärztliche Untersuchung ausreichend ist für die richtige Diagnose [15, 16, 22, 23, 43]. Auch die Einteilung in oberflächliches, gemischtes oder tiefliegendes Hämangiom ist meist rein durch Inspektion und Palpation möglich. In einigen Fällen ist allerdings eine Abgrenzung zu Gefäßfehlbildungen schwierig. Außerdem können sich unter oberflächlichen Hämangiomen gelegentlich tiefer liegende Anteile verbergen, die somit manchmal übersehen werden [15]. In der vorliegenden Arbeit dürfte dies nur in Ausnahmefällen vorgekommen sein. Die Bestimmung der Größe des Hämangioms bei Erstvorstellung durch eine Längenangabe, wie es hier erfolgt war, stellt ein relativ ungenaues Verfahren dar. Eine wesentlich bessere Methode wäre die Bestimmung der Fläche, wie die von Bahmer vorgeschlagene Punktzählmethode mit transparenten Gittern oder eine Volumenabgabe mittels Sonographie [2]. Somit wäre nicht nur eine bessere Vergleichbarkeit der Studien, sondern auch eine objektivere Einschätzung des Therapieerfolgs gewährleistet. Tsang et al. haben hierzu eine mathematische Formel erstellt, mit der sich die Größe eines Hämangioms berechnen lässt [57].

Die Patienten sollten sich ca. 6 Wochen nach der Therapie wieder vorstellen, um den Erfolg zu kontrollieren. Wenn bei Patienten ein ausreichendes Ansprechen auf die Laser-Behandlung beobachtet wurde, sollten sich diese nur noch im Falle einer Stagnation, eines erneuten Wachstums, bei Komplikationen oder bei noch

auf tretenden Fragen erneut in der Ambulanz vorstellen. Viele der Kinder hatten eine weite Anreise, deren Wiederholung ihnen und den Eltern nach Möglichkeit erspart werden sollte. Dies hatte den Nachteil, dass das endgültige kosmetische Ergebnis häufig nicht mehr beobachtet werden konnte. Das an alle Patienten verschickte Anschreiben mit der Bitte, eine kurze Beschreibung der Entwicklung des Hämangioms ihres Kindes und ein aktuelles Foto zu schicken, sollte diese fehlenden Informationen liefern. Aufgrund der teilweise langen Zeitspanne zwischen dem letzten Patientenkontakt und dem Anschreiben waren viele Familien verzogen oder nicht an einer Mitarbeit interessiert. So kamen nur von 33 % (n=45) Antworten zurück. Von den restlichen Patienten liegen somit keinerlei Informationen über die weitere Hämangiomentwicklung vor. Die Informationen, die im Antwortschreiben enthalten waren, wurden bei den Ergebnissen berücksichtigt. Mit Hilfe des mitgeschickten Fotos lies sich der aktuelle Zustand des Hämangioms beurteilen und es konnten eventuelle Residuen erkannt werden. Weitere Informationen, wie z. B. der Zeitpunkt, an dem sich das Hämangiom komplett zurückgebildet hatte, ließen sich meist dem Antwortbrief entnehmen.

Vielleicht wäre diese Antwortbrief-Aktion erfolgreicher gewesen, hätte man dem Anschreiben ein bereits vorgefertigtes Formular sowie ein frankiertes Kuvert beigelegt. Die Motivation aktiv zu werden ist wahrscheinlich für das Ausfüllen eines fertigen Formulars höher als für das selbstständige Formulieren eines vollständigen Briefes oder einer E-mail. Bei Achauer et al. und Vlachakis et al. erfolgte eine Wiedervorstellung aller Patienten postoperativ nach 3 Wochen, 6 Wochen, 3 Monaten, 6 Monaten, 1 Jahr und danach jährlich [1, 59]. Solch eine bei jedem Patienten einheitliche Dokumentation ermöglicht eine viel genauere Aussage, was den Therapieverlauf betrifft.

5.1.3 Statistik Auswertung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Es erfolgte eine Auswertung der Hämangiomeigenschaften und des Therapieerfolgs. Des Weiteren wurde untersucht, ob und welche Faktoren den Therapieerfolg beeinflussen haben. Zur Auswertung der Statistik wurden der Kruskal-Wallis-Test und der Mann-

Whitney-U-Test gewählt. Somit konnten die den Therapieerfolg beeinflussenden Faktoren gleichzeitig untersucht und die zwischen den Variablen bestehenden Zusammenhänge berücksichtigt werden.

5.1.4 Therapiemethoden

Die in dieser Studie beschriebene perkutane und interstitielle Applikationstechnik des Nd:YAG-Lasers entspricht weitestgehend denen anderer Arbeiten [49, 55]. Deutliche Unterschiede gibt es allerdings bei der verabreichten Energie und Leistung. In der vorliegenden Arbeit wurden perkutan 50 Watt und 1500 Joule/cm² verabreicht, interstitiell waren es 5-10 Watt bei nicht festgelegter Joulemenge.

Es wurden in Bezug auf Hämangiomgröße und –typ keine Unterschiede bezüglich der Höhe der verabreichten Energie und Joulezahl gemacht.

In der Studie von Schwinger wurden zwischen 200 und 12300 Joule appliziert [55].

Auch bei der Leistung gibt es Unterschiede. Poetke et al. benützten 20-30 Watt, ähnlich wie bei Potthoff mit 25-34 Watt [48, 49]. Bei der Arbeit von Schwinger waren es 40 Watt [55].

In der vorliegenden Arbeit wurden eventuell aufgetretene Komplikationen und Nebenwirkungen der Lasertherapie nicht erfasst, da diesbezüglich keine Dokumentation vorgenommen wurde. Dabei ist dieses Kenntnis beim Abwägen des Für und Wider einer Lasertherapie neben dem Therapieerfolg ein wichtiger Entscheidungspunkt. Bei Vlachakis et al., die sich in ihrer Arbeit mit der Nd:YAG-Laserbehandlung von Hämangiomen beschäftigten, traten bei 8,8 % der behandelten Patienten Komplikationen auf [59].

Im Vergleich mit anderen Therapiemethoden ist der Nd:YAG-Laser relativ nebenwirkungsarm. Bei Offergeld et al. vertrugen alle interstitiell gelaserten Patienten die Lasertherapie ohne weitere Komplikationen [45]. Zu Komplikationen, die im Zusammenhang mit dem Nd:YAG-Laser stehen, kam es bei Achauer et al. in 9 % der Fälle [1]. Auch muss man bedenken, dass ein Hämangiom, das keiner Behandlung zugeführt wird, zu Komplikationen führen kann, laut Vlachakis et al. in 10-20 % und laut Drolet et al. in 24 % der Fälle [19, 59]. Bei Horster führten 20 % der nicht therapierten Hämangiome zu Ulzerationen, bei 30 % kam es zu einer

vorübergehenden (Teil-) Obstruktion des Auges und 2 % zeigten eine Knochenhyperplasie [37].

Alle Patienten dieser Studie erhielten eine Allgemeinanästhesie so wie in den meisten anderen vergleichbaren Studien auch [1, 45, 50, 59]. Einerseits ist die Behandlung durch die Allgemeinanästhesie wenig traumatisierend, da das Kind von der eigentlichen Laser-Behandlung nichts mitbekommt. Andererseits stellt eine Vollnarkose für den menschlichen Organismus immer eine Belastung dar. Vor allem, da meist mehrere Sitzungen nötig sind. Die Lasertherapie bietet den großen Vorteil, dass die Behandlung ambulant erfolgen kann, jedoch steht der Nd:YAG-Laser nicht überall zur Verfügung, so dass die Patienten oft eine weite Anreise auf sich nehmen müssen.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Geschlecht

Es zeigte sich ein bevorzugtes Auftreten der Hämangiome beim weiblichen Geschlecht mit einem Verhältnis von 2,5:1 (siehe 4.1).

Zu exakt dem gleichen Ergebnis kam auch Schwinger in ihrer Arbeit [55]. Eine vergleichbare Verteilung fanden Finn et al., Hohenleutner et al., Lasjaunias und Poetke et al. [23, 36, 39, 47]. Auch in der Fachliteratur wird beschrieben, dass Mädchen dreimal so häufig betroffen sind.

Von einem allerdings weit weniger auffällig gehäuften Auftreten von 1,8:1 berichten Bassukas et al. [3]. Enjoras & Gelbert kamen andererseits zu einem deutlich höheren Unterschied im Verhältnis von 6,6:1, ebenso Kim et al. mit 4,5:1 und Poetke et al. mit 4:1 [21, 38, 48].

5.2.2 Alter

Bei Erstvorstellung in der Kinderchirurgie waren 96,5 % der Patienten unter 12 Monate alt (siehe 4.2). Die erste Laserbehandlung erfolgte bei 91,9 % der Patienten innerhalb des ersten Lebensjahres (siehe 4.2). Bei diesen hohen Prozentzahlen werden das frühe Auftreten der Hämangiome und der recht zeitnahe Therapiebeginn deutlich.

Der jüngste Patient war bei der ersten Behandlung 21 Tage alt, der Ältteste 38 Monate. Wesentlich älter waren die Patienten bei Hohenleutner et al., hier wird von einem Patientengut berichtet, das bei Behandlung in 79,6 % der Fälle jünger war als zwei Jahre, 9,9 % waren zwei und 10,5 % zwischen 3 und 8 Jahren [33]. Schwinger kam mit 78,9 % der Patienten, die jünger als ein Jahr waren, zu einem ähnlichen Ergebnis wie in dieser Arbeit [55].

Die bei Bassukas et al. mit der Kryotherapie behandelten Patienten waren bei Erstvorstellung im Schnitt 5,12 Monate alt [3]. Dieses Alter ist vergleichbar mit dem Durchschnittsalter von 4 Monaten in dieser Studie. Mit 11,8 Monaten fand die erste Vorstellung in der Klinik bei Chiller et al. wesentlich später statt [13].

5.2.3 Lokalisation

96,5 % der Hämangiome befanden sich im Kopf-Halsbereich (93,8 % im Kopf-, 2,7 % im Halsbereich), jeweils 1,4 % am Stamm und Anogenital und nur 0,7 % an den Extremitäten (siehe Abb. 7). Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien ist der Prozentsatz an Hämangiomen im Kopf/Halsbereich sehr hoch und der Anteil im Stamm- und Anogenitalbereich und an den Extremitäten sehr niedrig. Cremer berichtet von einer Auswertung von 1.029 Hämangiomen, die folgende Lokalisationsverteilung ergab:

50 % im Kopfbereich, 3 % im Halsbereich, 27 % am Stamm, 4 % anogenital und 16 % an den Extremitäten [15]. Bei Hohenleutner et al. fanden sich 63,9 % in der Kopf- und Halsregion, 22,2 % am Stamm und genital und 13,9 % an den Extremitäten [33]. Und auch Poetke et al. sowie Ulrich et al. kamen mit 62 % bzw. 60 % der Hämangiome im Kopf-/Halsbereich zu wesentlich niedrigeren Zahlen als in

der vorliegenden Arbeit [48, 58]. Bei Bassukas et al. befanden sich nur 56,5 % am Kopf, bei den von Poetke et al. mit dem blitzlampengepumpten Farbstofflaser Behandelten waren es sogar nur 38,7 % [3, 47].

Bei Schwinger befanden sich im untersuchten Patientengut 44,2 % der Hämangiome am Kopf bzw. Hals. Der Rest verteilte sich mit 38,1 % auf Stamm oder Anogenitalbereich und 17,7 % auf die Extremitäten [55].

Zum einen muss man beim Vergleich solcher Ergebnisse bedenken, dass nicht alle Hämangiome, die vorgestellt werden, auch eine Therapie erhalten und somit eventuell erst gar nicht in die Studie eingehen. In einer Studie, die rein Ätiologie, Verlauf, Komplikationen etc. der Hämangiome untersucht, kommen wir einer realistischen Lokalisationsverteilung am nächsten. Eine Studie hingegen, die die Wirksamkeit einer Therapieform beweisen soll, arbeitet mit bereits selektierten Hämangiomen, da bei „harmlosen“ oder im Rumpf- und Extremitätenbereich lokalisierten Hämangiomen oft keine Indikation für eine Therapie gestellt wird. Schwinger z.B. bezog sich in ihrer Arbeit auf alle vorgestellten Hämangiome, einschließlich derjenigen, die nach dem Prinzip des „*wait and see*“ therapiert wurden [55].

Dies kann als Ursache für den im Vergleich zu dieser Studie so niedrigen Anteil im Kopf/Halsbereich zu sehen sein [55].

5.2.4 Hämangiomtyp

Die Hämangiomtypen verteilten sich in dieser Studie folgendermaßen:

Mit 39 % waren die gemischten Hämangiome am häufigsten vertreten, 32,2 % waren rein subkutan und 28,8 % entfielen auf die oberflächlichen (siehe 4.4). Die Verteilung war somit relativ ausgeglichen.

In den Studien von Frieden et al., Chen et al. und Schwinger werden mit 50-60 % wesentlich höhere Prozentanteile für die oberflächlichen Hämangiome angegeben [12, 24, 55]. Sie machen hier somit den größten Anteil aus. Es folgen die gemischten mit 17-35 % und die tiefliegenden mit 15-32 % [12, 24, 55]. Es liegt in der vorliegenden Arbeit also ein im Vergleich relativ hoher Anteil subkutan liegender Hämangiome vor und ein niedriger Anteil rein oberflächlicher. Dies ist wahrscheinlich

dadurch zu erklären, dass für tiefliegende Hämangiome oder solche mit einer gemischten Komponente eher die Indikation für eine Lasertherapie gestellt wurde, während oberflächliche Läsionen eher der Kryotherapie zuteilt wurden und sie somit nicht in diese Studie aufgenommen wurden.

5.2.5 Hämangiomanzahl

Bei 73,2 % der vorgestellten Patienten handelte es sich um singulär aufgetretene Läsionen, während 26,8 % mindestens zwei Hämangiome hatten (siehe 4.5). Ähnliche Angaben machen auch Frieden et al. [24]. In den meisten Veröffentlichungen wird eine Häufigkeit von 20% für die multiplen Hämangiome angegeben [7, 25, 32]. Diese Ergebnisse decken sich also mit jenen der vorliegenden Studie.

5.2.6 Hämangiomgröße

Von den 146 beobachteten Hämangiomen waren 60 % kleiner als 2 cm und 40 % gleich oder größer als 2 cm (siehe Abb. 13). Vergleichsweise zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Schwinger mit 55,1 % an Hämangiomen, die kleiner bzw. gleich 1,5 cm waren und 44,9 %, die größer waren [55]. Finn et al. fanden in ihrer Arbeit nur 16 % unter oder gleich 1 cm, der Rest der Hämangiome verteilte sich in annähernd gleiche Anteile auf bis 3 cm große und größer als 3 cm [23]. Da in dieser Studie aber keinerlei Angaben zum Alter der Patienten bei Erstsichtung des Hämangioms gegeben wurden, diese also eventuell schon älter und die Läsionen somit bereits fortgeschritten waren, könnte dieser niedrige Anteil erklärt werden.

Am Kopf waren bei der Hämangiomgröße mit 51,4 % die 1-2 cm großen Läsionen am häufigsten vertreten, gefolgt von den 2-5 cm großen mit 30,1 % und den < 1 cm und > 5 cm großen mit jeweils 7,5 % (siehe Abb. 12). Mit einer Fallzahl von 141 Hämangiomen im Kopf-/Halsbereich ist diese Größen-Verteilung auch ziemlich aussagekräftig, im Gegensatz zu den sehr wenigen am Stamm, der Anogenitalregion und den Extremitäten. Am Stamm waren die Hämangiome bei n=2 zu 100 % 2-7 cm

groß, in der Anogenitalregion ebenfalls bei $n=2$ zu 100% 1-2 cm groß und das eine Hämangiom an der Extremität > 7 cm (siehe Abb. 12). Auch Schwinger kam in ihrer Arbeit auf an den Extremitäten signifikant größere Hämangiome als im Kopf-/Hals- bzw. Stamm-/Anogenitalbereich [55]. Diese Tatsache ist wohl wieder damit zu begründen, dass es sich hier um ein vorselektiertes Patientengut handelt, da der überweisende Kinderarzt und auch die Eltern ein kleines Hämangiom am Kopf oder Genitale eher therapiebedürftig empfinden, als wenn es sich am Stamm oder an den Extremitäten befindet. Denn Hämangiome im Gesicht und am Hals bringen häufig große psychische Belastungen mit sich und sind, wie die anogenitalen Hämangiome, oft mit Komplikationen behaftet.

Ein Vergleich der Größe der Hämangiome dieser Arbeit mit der anderer Studien ist in den meisten Fällen nicht möglich, da in den anderen Arbeiten oft eine völlig andere Messtechnik eingesetzt wurde. Bei Achauer et al. und Vlachakis et al. zum Beispiel erfolgte die Einteilung in Fläche (Länge x Breite) und in Höhe [1, 59].

In Bezug auf den Hämangiomtyp zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den unterschiedlichen Größen (siehe Tab. 4 und Abb. 14). Bei Schwinger allerdings stellte sich auf einem sehr signifikanten Niveau dar ($p=0,01$), dass oberflächliche Hämangiome häufiger kleiner sind als gemischte bzw. tiefe [55].

5.2.7 Begleitdiagnosen

Bei den untersuchten Kindern lag ein relativ hoher Prozentsatz an Frühgeburten vor. 18,3 % der Patienten kamen als Frühchen zur Welt (siehe 4.7), während es sich im Vergleich nur bei 8-10 % aller Geburten um Frühgeburten handelt [64].

Ohne genaue Kenntnis der Häufigkeitsverteilung von Frühgeburten auf die Schwangerschaftswoche kann jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, ob ein Zusammenhang zwischen Schwangerschaftswoche und Risiko für die Entwicklung eines Hämangioms besteht. In dieser Studie lag allerdings kein erkennbarer Zusammenhang zwischen Schwangerschaftswoche und Prävalenz für ein Hämangiom vor, da ein gehäuftes Auftreten eines Hämangioms nicht etwa in den frühen Schwangerschaftswochen anzutreffen war, sondern in der 32., 35. und 36.

SSW (siehe 4.7). In der Studie von Poetke et al. waren 24.8 % der Patienten Frühgeborene [47]. Chiller et al. berichten sogar von 36 % [13]. Es ist seit langem bekannt, dass Frühgeborene ca. dreimal häufiger Hämangiome bekommen als Reifgeborene [18]. Ein entscheidender Risikofaktor ist wohl das zu niedrige Geburtsgewicht. Drolet et al. belegten in ihrer Studie, dass pro 500 g weniger Geburtsgewicht das Risiko für ein Hämangiom um 40 % steigt [19]. Die Hauptursache des niedrigen Gewichts war zwar eine Frühgeburtlichkeit, das Geburtsgewicht scheint allerdings ein stärkerer Faktor als die erreichte SSW zu sein [19]. Burns et al. berichten von der Entstehung eines Hämangioms bei 23% aller Frühgeborenen unter 1200 Gramm Geburtsgewicht, Gampper et al. bei 30 % aller Neugeborenen unter 1000 Gramm [11, 25]. Bisher gibt es dafür noch keine plausible Erklärung. Da jedoch fast alle Frauen mit vorzeitigen Wehen als Wehenhemmer Fenoterol, ein Beta-2-Sympathomimetikum, erhalten und dies u. a. gefäßerweiternd wirkt, wäre dies eine Erklärung [18]. Sicherlich ist dies noch eine Frage, die es in einer Studie zu klären gibt.

7 % (n=10) der Patienten waren Mehrlinge, davon war einer Drilling und neun waren Zwillinge (siehe 4.7). Von den 9 Zwillingen sind fünf als Frühchen zur Welt gekommen, was wie oben beschrieben als Erklärung für die Entstehung des Hämangioms dienen könnte. In der Fachliteratur wird jedenfalls kein Zusammenhang zwischen Mehrgeburt und Risiko für eine Hämangiomentstehung beschrieben. In der Arbeit von Drolet et al. waren allerdings Mehrgeborene in der Hämangiomgruppe signifikant häufiger anzutreffen als in der Kontrollgruppe ohne Hämangiom [19]. Chiller et al. berichten in ihrer Arbeit von 5,8 % Mehrlingen in ihrem Patientengut. Davon waren 89,5 % Zwilling und 10,5 % Drilling [13]. Dieses Ergebnis ist nahezu identisch mit dem dieser Studie.

5.2.8 Lasermethode

Mit 78,6 % (n=110) wurde der größte Teil der Hämangiome rein perkutan gelasert, bei 4,3 % (n=6) rein interstitiell und mit einer Kombination der beiden Methoden wurden 17,1 % (n=24) der Läsionen versorgt (siehe Abb. 16).

Während sich die Verwendung des perkutanen Lasers recht gleichmäßig auf die Hämangiomtypen verteilt, fällt auf, dass der interne Nd:YAG-Laser größtenteils bei den subkutanen Läsionen zum Einsatz kam und die Kombination der Laserarten am häufigsten bei den gemischten Hämangiomen (siehe Tab. 5 und Abb. 17).

Für die Wahl der Laser-Methode war die Anamnese und klinische Untersuchung meist ausreichend und eine weiterführende Diagnostik nur in wenigen Fällen von Nöten. Für Poetke et al. gehört zum Beispiel eine Sonographie vor Therapiebeginn und auch im Rahmen der Nachsorge zum Standard [47]. Auch bei Offergeld et al. kam zur prä- und postoperativen Verlaufskontrolle sowie intraoperativ das Farbduplexsonographiegerät zum Einsatz [45].

5.2.9 Anzahl der Lasersitzungen

Mit 42,9 % erhielt der Hauptanteil der Hämangiome nur eine Laser-Behandlung.

30,7 % erhielten zwei und 20,7 % drei Behandlungen. Bei 4,3 % war eine vierte und bei 1,4 % eine fünfte Laser-Behandlung notwendig (siehe Tab. 6).

Die Patienten bei Vlachakis et al. hätten zu 100 % eine zweite Laserbehandlung erhalten, 20 % verweigerten dies allerdings. So erhielten 80 % der Fälle eine zweite Laserbehandlung und davon weitere 20 % eine dritte Laserung [59]. In vielen vergleichbaren Studien wurde der Therapieerfolg oft bereits nach nur einer erfolgten Laserung ermittelt oder es werden gar keine Angaben zur Anzahl erfolgter Laserungen gemacht.

Die Abstände zwischen den einzelnen Sitzungen betrugen, abhängig vom Tumorwachstum, durchschnittlich 3,4 Monate. Auch bei Offergeld et al. betrug die Zeitspanne zwischen den Sitzungen mit dem Nd:YAG-Laser durchschnittlich 3 Monate [45].

5.2.10 Therapieerfolg

Der Einsatz der Nd:YAG-Lasertherapie wird insgesamt in allen Patientenstudien als erfolgreich bewertet.

Eine objektive Bewertung des Behandlungserfolgs von Hämangiomen weist jedoch systembedingt Schwächen auf. Um eine korrekte Beurteilung der Volumenregression eines Hämangioms zu gewährleisten, müsste eine entsprechende Bildgebung wie Schnittbilduntersuchung mit 3D-Rekonstruktion vor und nach der Laserbehandlung erfolgen. Eine solche Untersuchung wurde im vorliegenden Patientengut nicht durchgeführt. Bei den Kontrolluntersuchungen wurden zwar Fotos angefertigt und es wurde kurz schriftlich beschrieben, ob und inwiefern sich das Wachstumsverhalten des Hämangioms verändert hat, eine erneute Vermessung der Läsion, wie z.B. bei Achauer et al. [1], erfolgte allerdings nicht. Bei Achauer et al. war durch die genauere Messtechnik (Flächenberechnung und Höhenberechnung) auch eine Prozentangabe der Rückbildung möglich [1].

Der Zeitabstand der Erfolgskontrolle war sehr unterschiedlich. Je größer dieser bei der letzten Konsultation war, desto höher war auch die Wahrscheinlichkeit eines sichtbaren Erfolges bzw. auch einer Spontaninvolution. Stellte sich z.B. ein Patient in kurzem Zeitabstand zu seiner einmaligen Laserbehandlung nur noch einmal vor und dann nicht mehr, ist ein sichtbarer Erfolg der Therapie zu diesem Zeitpunkt eher unwahrscheinlich. Das Hämangiom des Patienten wurde dann in dieser Studie als nicht erfolgreich therapiert eingestuft, obwohl es sich schon kurz nach der letzten Vorstellung in der Klinik sehr wohl zurückgebildet haben könnte. Um wirklich vergleichbare und genaue Aussagen über den Therapieerfolg treffen zu können, hätten sich die Patienten immer bei einem bestimmten Alter vorstellen müssen und alle auch bis zu einem gewissen Mindestalter. Oder wie bei Achauer et al. und Vlackakis et al. in bestimmten, immer größer werdenden Zeitabständen nach der Laserung [1, 59].

Vergleiche mit Ergebnissen über den Therapieerfolg in anderen Studien sind mit Vorsicht zu betrachten. In den verschiedenen Studien wurde z.B. selten darauf eingegangen, dass kleine oder oberflächliche Läsionen sicherlich bessere Resultate aufweisen als sehr große tiefliegende. Ein Vergleich mit anderen Arbeiten ist auch teilweise aufgrund unterschiedlicher Einteilungsgruppen schwierig. So stufte Poetke

et al. z.B. den Behandlungserfolg der gelaserten Hämangiome in „sehr gut“ (vollständige Rückbildung des Hämangioms bzw. Beseitigung von Komplikationen), „gut“ (teilweise Abblassung bzw. unvollständige Rückbildung) und „schlecht“ (weiterhin Wachstum bzw. Stillstand) ein [48]. Ein Stillstand wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch als Erfolg bewertet. In vielen Arbeiten erfolgte eine Einteilung nach dem Ergebnis, um wie viel Prozent sich das Hämangiom zurückgebildet hatte [50, 59]. Auch das Alter der Kinder war bei den einzelnen Arbeiten oft unterschiedlich, so dass der Therapieerfolg durch die mit dem Alter zunehmende Anzahl physiologischer Regressionen nicht mehr vergleichbar war. Die Beurteilung des Therapieerfolgs erfolgte in vielen Veröffentlichungen bereits nach einer Laserbehandlung, aber natürlich hat die Anzahl der Lasersitzungen auch Einfluss auf den Therapieerfolg. Da es bei den einzelnen Hämangiomarten auch Unterschiede in der Applikationsart gab, ist schlussendlich ein Vergleich der verschiedenen Studien nicht möglich [55].

Von den therapierten Hämangiomen bildeten sich 50 % (n=70) deutlich zurück, bei 31,4 % (n=44) kam es zur Vollremission, bei 14,3 % (n=20) konnte das Wachstum nicht beeinflusst werden und bei 4,3 % (n=6) konnte ein Stillstand erzielt werden (siehe Abb. 22).

Ulrich et al. kamen in ihrer Arbeit zu ähnlichen Ergebnissen. In der Patientengruppe mit Hämangiomen, die mit dem Nd:YAG-Laser behandelt wurden, zeigten 66 % eine teilweise Remission, 20 % eine nahezu komplette Remission und jeweils 7% ein unverändertes Ergebnis oder ein weiteres Wachstum [58]. Allerdings war die Fallzahl dieser Studie mit nur 15 Patienten sehr gering.

Poetke et al. konnten mit dem Nd:YAG-Laser bei 41 % eine vollständige Rückbildung des Hämangioms bzw. Beseitigung von Komplikationen erzielen. Ein gutes Ergebnis mit Abblassung oder unvollständiger Rückbildung erfolgte bei 51 %, und bei 8 % bestand weiterhin Wachstum oder ein Stillstand [48].

Nach Lasertherapie kommt es zu einer schnelleren Regression des Hämangioms.

Das Hämangiom hatte nach Laserbehandlung bei 81,4 % der Patienten im durchschnittlichen Alter von 0,95 Jahren begonnen sich zurückzubilden und war mit durchschnittlich 4,28 Jahren remittiert. Ohne Therapie ist erst mit 5-7 oder sogar 10 Jahren mit einem vollständigen zurückgebildeten Hämangiom zu rechnen [1, 59].

In der Arbeit von Horner wiesen 66 % Patienten mit einem unbehandelten Hämangiom im Alter von 15 Jahren noch eine Erhabenheit auf und 16 % einen Rest von Verfärbung [37].

5.2.11 Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg

Hier spielt zweifelsfrei die ursprüngliche Größe des Hämangioms eine wichtige Rolle. In anderen Studien wurde über eine Steigerung der Regressionsrate berichtet, wenn mehrere Sitzungen erfolgten.

Lokalisation:

Im Kopf-/Halsbereich konnte durch die Laserbehandlung in 85,9 % der Fälle ein Erfolg verzeichnet werden. Hämangiome im Anogenitalbereich reagierten in 50 % positiv auf die Therapie, und am Stamm und an den Extremitäten war die Therapie zu 100 % erfolgreich (siehe Tab. 8 und Abb. 23). Aufgrund der stark unterschiedlichen Fallzahlen in den einzelnen Lokalisationsgruppen (Kopf-/Halsregion n=141, Stamm und Anogenital je n=2, Extremität n=1) ist hier aber eine Aussage über einen möglichen Zusammenhang von Lokalisation und Erfolg der Therapie nicht möglich. In der Arbeit von Schwinger war allerdings kein signifikanter Unterschied bei der Häufigkeit des Eintretens eines Therapieerfolgs bei den unterschiedlichen Lokalisationsgruppen feststellbar ($p=0,829$) [55].

Typ:

Bei den oberflächlichen Hämangiomen wurden 92,7 % (n=38) mit Erfolg behandelt. Es folgten die subkutanen, bei denen 83,7 % (n=36) die Therapie zum gewünschten Erfolg führte. Bei den gemischten stellte sich bei 82,1 % (n=46) ein erfolgreiches Ergebnis ein (siehe 4.11.2). Es zeigte sich somit, dass eine erfolgreiche Laserbehandlung bei den oberflächlichen Hämangiomen häufiger war als bei den subkutanen und am wenigsten häufig bei den gemischten. Dies deckt sich mit den Angaben von Cremer, dass tiefliegende Hämangiome eine wesentlich schlechtere Rückbildungstendenz haben [14]. Bei Schwinger war ein Erfolg in der Gruppe der oberflächlichen Hämangiome mit 89,1 % ebenfalls häufiger als ein Misserfolg. Im

Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit folgten bei Schwinger allerdings die gemischten mit einem Erfolg von 80 %. Die tiefliegenden konnten bei Schwinger nur mit 35,7 % erfolgreich behandelt werden [55]. Ein Vergleich der Ergebnisse dieser beiden Arbeiten ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da Schwinger einen Wachstumsstillstand nicht als Erfolg gewertet hat.

Eine Remission stellte sich bei den oberflächlichen Hämangiomen im Vergleich zu den gemischten bzw. tiefliegenden 0,3405 bzw. 0,3627 Jahre signifikant früher ein ($p=0,005$ bzw. $p=0,017$). Annähernd gleichzeitig bildeten sich die gemischten und subcutanen Läsionen zurück ($p=0,976$). Allerdings waren nicht wie zu erwarten die oberflächlichen auch als erstes remittiert, sondern die subkutanen. Diese bildeten sich durchschnittlich 1,6301 Jahre früher zurück als die oberflächlichen und 1,6658 Jahre früher als die gemischten. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich allerdings nur beim Vergleich der gemischten mit den subkutanen Hämangiomen in Bezug auf das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der kompletten Rückbildung ($p=0,016$) (siehe 4.11.2).

Ein möglicher Schwachpunkt liegt hier in der subjektiven Einteilung der Hämangiome in einen Therapieerfolg auf der Grundlage von Bildmaterial. Ein möglicherweise noch vorhandener tiefliegender Anteil ist auf dem Foto, auch aufgrund der ansonsten normalen Haut, eventuell nicht mehr so deutlich zu erkennen gewesen und eine Einteilung in „komplett remittiert“ erfolgte fälschlicherweise.

Größe:

In der Gruppe der <1 cm großen Hämangiome war eine komplette Rückbildung mit 50 % am häufigsten. In den Gruppen 1-2 cm und 2-5 cm zeigte der größte Anteil mit 53,3 % bzw. 47,6 % einen Rückgang. Mit 53,8 % zeigten knapp über die Hälfte der > 5 cm großen Läsionen eine Rückbildung, während es bei fast annähernd gleich so vielen mit 46,2 % zur Komplett-Remission kam (siehe Tab. 10). Bei Schwinger ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Eintretens eines Therapieerfolgs in Bezug auf die unterschiedlichen Hämangiomgrößen ($p=0,079$) [55].

Beim durchschnittlichen Alter, in dem eine Remission eintrat, besteht in den Größengruppen < 5 cm und > 5 cm kein signifikanter Unterschied ($p=0,165$). Die über 5 cm großen Hämangiome waren allerdings im Schnitt 1,9646 Jahre später

komplett zurückgebildet als die unter 5 cm großen (signifikanter Unterschied von $p=0,034$). Im Vergleich dazu lässt sich bei einer Größeneinteilung in < 2 cm und > 2 cm weder beim Rückbildungsalter noch beim Alter bei kompletter Remission ein signifikanter Unterschied beweisen ($p=0,916$ und $p=0,821$) (siehe 4.11.3).

Dies lässt den Schluss zu, dass für eine Prognose, in welchem Alter sich ein Hämangiom nach Lasertherapie zurückgebildet hat, nicht etwa entscheidend ist, ob es kleiner oder größer 2 cm ist, aber sehr wohl, ob es unter oder über 5 cm misst.

Lasertyp und –anzahl:

Wenn beide Laserarten zum Einsatz kamen, zeigte sich mit einem Verhältnis von 7:1 deutlich häufiger ein Erfolg als ein Misserfolg.

Bei den Hämangiomen, die rein mit dem percutanen Nd:YAG-Laser behandelt wurden, betrug das Verhältnis des Erfolgs zum Misserfolg 6,3:1 (siehe 4.11.4).

Der Erfolg der Lasertherapie stellte sich bei den $n=6$ Hämangiomen, die rein interstitiell gelasert wurden, nur doppelt so häufig ein wie ein Misserfolg (Erfolg zu Misserfolg 2:1) (siehe Abb. 28). Dieses im Vergleich wesentlich schlechtere Therapieergebnis liegt auch darin, dass diese Laserart nur bei den tiefen und gemischten Läsionen angewendet wurde und diese Hämangiomtypen ja in aller Regel eine schlechtere Rückbildungstendenz zeigen.

Bei 31,4 % aller Hämangiome konnte ein vollständiger Rückgang des Hämangioms bei durchschnittlich 1,7 Laser-Sitzungen erreicht werden, in 15 % gelang dieses therapeutische Ergebnis bereits nach der ersten Behandlung. Bei den restlichen 68,6 % konnte eine deutliche Reduktion bei 72,9 % in durchschnittlich 2 Sitzungen erzielt werden (siehe 4.11.4). Offergeld et al. berichten, dass bei 44 % der Patienten eine vollständige Regredienz der vaskulären Läsion bei durchschnittlich 2 Sitzungen mit dem interstitiellen Nd:YAG-Laser erreicht werden konnte. Bei 18 % gelang dies bereits nach einer Sitzung. Bei den verbleibenden 38 % konnte eine deutliche Reduktion bei durchschnittlich 3 Sitzungen erreicht werden [45].

5.2.12 Residuen

Bei 59 % der komplett zurückgebildeten Hämangiome bestanden bei letztem Patientenkontakt Residuen. Teleangiektasien und narbige, überschüssige Haut waren die häufigsten Rückstände und bei 29,7 % der Patienten mit vollständig zurückgebildetem Hämangiom anzutreffen (siehe Abb. 29).

16,2 % wiesen eine Pigmentstörung auf. Bei jeweils 8,1 % Patienten hinterließ das abgeheilte Hämangiom eine Rötung bzw. eine Vorwölbung. Weitere individuelle Residuen, die jeweils nur bei einem Patienten vorlagen, waren eine N. Facialis-Parese, eine Wimpernlücke und eine fehlende Augenbraue (siehe 4.12).

Bei den von Ulrich et al. mit dem Nd:YAG-Laser behandelten Patienten mit Hämangiomen und Malformationen zeigten 40 % nach Therapie Narben, 23 % Hyper-oder Hypopigmentierungen, 20 % eine Atrophie und 17 % gefältelte Haut [58]. Von Enjolras und Gelbert sowie Beck und Gosain wird berichtet, dass nach Rückbildung 50 % der unbehandelten Hämangiome Residuen aufwiesen [6, 21].

In der Arbeit von Bauland et al., die sich mit dem Wachstumsverhalten und den Residuen unbehandelter Hämangiome befasst, sind es 69 % [4]. Bei Horster war der Anteil der nicht restlos und folgenfrei spontan remittierten Hämangiome 76 % [37].

Das Problem hierbei ist, dass man nicht immer mit Sicherheit sagen kann, ob das Residuum eine Nebenwirkung der Laserbehandlung ist oder ob es durch die Umstände, die das Hämangiom mit sich bringt, entstanden ist.

6. Zusammenfassung

Retrospektive Studie über die Anwendung des Nd:YAG-Lasers in der Therapie von Hämangiomen im Kindesalter

Hintergrund und Fragestellung. In der Hämangiombehandlung steht mittlerweile eine Vielzahl unterschiedlichster Therapiemöglichkeiten zur Auswahl. Unter den verschiedensten Möglichkeiten zur Behandlung sind für die Nd:YAG-Lasertherapie große Erfolgsaussichten beschrieben worden. Es existiert aber kein einheitlicher Therapieleitfaden, da es sehr unterschiedliche Auffassungen über die optimale Behandlung gibt. Diese Studie soll den Erfolg der nebenwirkungsarmen Nd:YAG-Lasertherapie belegen. Des Weiteren sollte untersucht werden, welche Kriterien den Therapieerfolg beeinflusst haben. Außerdem erfolgte eine statistische Auswertung der gesammelten Daten.

Material und Methoden. Die Studie schließt die Daten von insgesamt 142 Hämangiom-Patienten der Kinderchirurgischen Klinik des von Haunerschen Kinderspitals ein, die dort zwischen 1998 und 2002 erstmalig mit dem Neodym:YAG-Laser behandelt wurden. Bezüglich des Therapieerfolgs wurden 136 Patienten analysiert, da von vier Patienten kein Therapieverlauf vorlag und bei zwei Patienten bereits vor der ersten Lasersitzung eine operative Hämangiomreduktion erfolgt war. Bei Patienten mit multiplen Hämangiomen wurden alle mit Laser behandelten Hämangiome separat in die statistische Analyse miteinbezogen, weshalb in dieser Studie 146 bzw. in der „Laser-Statistik“ 140 Hämangiome untersucht wurden.

Ergebnisse. Es zeigte sich, dass das Verhältnis der betroffenen Mädchen zu den Jungen 2,5:1 betrug und 91,9 % der Patienten bei Erstlaserung jünger als ein Jahr waren.

73,2 % der Hämangiome traten singulär auf. Die Ergebnisse waren mit denen anderer Studien vergleichbar. Mit 96,5 % war die Hauptlokalisation der Hämangiome die Kopf- und Halsregion, wobei es sich bei 39 % um gemischte Hämangiome handelte.

In der Kopf- und Halsregion waren 51,4 % der Läsionen zwischen 1-2 cm, die zwei Hämangiome am Rumpf waren beide über 5 cm, das Hämangiom am Arm war über 7 cm groß und die zwei Läsionen in der Anogenitalregion maßen zwischen 1-2 cm.

78,6 % der Läsionen wurden rein perkutan und 4,3 % rein interstitiell gelasert, während bei 17,1% ein Kombination dieser beiden Therapiemethoden zum Zuge kam. 42,9 % der Hämangiome erhielten nur eine Laserbehandlung.

Eine komplette Vollremission konnte zum Zeitpunkt des letzten Patientenkontakts bei 31,4 % der gesamten Hämangiome verzeichnet werden. 50 % der 140 Hämangiome zeigten eine deutliche Rückbildung, 4,3 % blieben unverändert und 14,3 % vergrößerten sich weiterhin. Es zeigte, dass eine erfolgreiche Laserbehandlung bei den oberflächlichen Hämangiomen häufiger war als bei den subkutanen und am wenigsten häufig bei den gemischten. Die Rückbildung des Hämangioms war mit durchschnittlich 0,95 Jahren zu erkennen und eine komplette Remission lag bei einem Durchschnittsalter von 4,28 Jahre vor.

Schlussfolgerungen. Die Nd:YAG-Lasertherapie von Hämangiomen ist ein minimal-invasives Verfahren, welches in den meisten Fällen den Verzicht auf konventionell-chirurgische Maßnahmen gestattet und sehr gute kosmetische und funktionelle Ergebnisse erbringt. Ob der Nd:YAG-Laser im Vergleich mit anderen Therapiemethoden generell eine nebenwirkungsärmere Variante ist, muss noch geklärt werden. Meist sind mehrere Sitzungen, fast immer mit Vollnarkose, nötig, bis sich ein zufrieden stellendes Ergebnis einstellt und es ist ein sehr teures Verfahren, das nicht überall zur Verfügung steht. Jedoch hat sich gezeigt dass sich die Läsionen, die mit dem Nd:YAG-Laser behandelt wurden, früher zurückgebildet haben und weniger Residuen hinterließen als spontan remittierte Hämangiome.

Dennoch ist davon auszugehen, dass in Zukunft die Propanolol-Therapie aufgrund vergleichbarer Ergebnisse aber einfacherer und weniger traumatisierender Anwendung die Lasertherapie größtenteils ersetzt wird.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Achauer BM., Vander Kam VM. Capillary Hemangioma (Strawberry Mark) of Infancy: Comparison of Argon and Nd:YAG Laser Treatment. *Plast Reconstr Surg* 1989;84:60-69
- 2 Bahmer FA. Über die Bestimmung der Fläche von Hautveränderungen für die Lasertherapie. *Lasermedizin* 1992;8:199-201
- 3 Bassukas ID, Abuzahra F, Hundeiker M. Regressionsphase als therapeutisches Ziel der kryochirurgischen Behandlung wachsender kapillärer Säuglingshäangiome. *Hautarzt* 2000;51:231-238
- 4 Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PHM. Untreated Hemangiomas: Growth Pattern and Residual Lesions. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1643-1648
- 5 Baumeister FAM, Nohe N, Schneider K. Kutane Häangiome und Hyperamoniämie. *Monatsschr Kinderheilkd* 1999; 147:668-669
- 6 Beck DO, Gosain AK. The Presentation and Management of Hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:181e-191e
- 7 Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk FA. Familial segregation of haemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol* 1998; 134:718-722
- 8 Brause H. Kryotherapie lokalisierter klassischer Häangiome - Neues Verfahren mit Peltier-Elementen (-32°C)-Erfahrungsbericht. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2004; 152:16-22
- 9 Buainian H.AI, Verhaeghe E, Dierckxsens L, Naeyaert J.M. Early Treatment of Hemangiomas with Lasers. *Dermatology* 2003; 206:370-373
- 10 Büchner S.A. Kryochirurgie. In: *Physikalische Therapiemaßnahmen in der Dermatologie*. Dummer R (Hrsg.). Steinkopff Verlag Darmstadt 2006; pp 157-162
- 11 Burns AJ, Navarro JA, Cooner R.D. Classification of Vascular Anomalies and the Comprehensive Treatment of Hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:69e-81e
- 12 Chen MT, Yeong EK, Horng SY. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr Surg* 2000;35:420-423

- 13 Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of Infancy-Clinical Characteristics, Morphologic Subtypes, and Their Relationship to Race, Ethnicity, and Sex. Arch Dermatol 2002; 138:1567-1576
- 14 Cremer HJ. Gefäßanomalien im Bereich der Haut. Monatsschr Kinderheilkd 1998;146:622-638
- 15 Cremer HJ. Vaskuläre Tumoren im Kindesalter (Teil 1) - Lokalisierte Hämangiome, 4/2004 Hautnah Dermatologie 196ff
- 16 Cremer HJ, Brause H. Vaskuläre Tumoren („Hämangiome“) und Naevi flammei. In: Häufige Hautkrankheiten im Kindesalter. Steinkopff Verlag Abbeck D, Cremer HJ (Hrsg) 2006; pp 159-167
- 17 Cremer H, Kachel W, Kosel C. Propanolol in der Behandlung problematischer Hämangiome. Kinder-und Jugendarzt 2009;7:457-460
- 18 Cremer H. Propanolol- ein Meilenschritt in der Behandlung problematischer Hämangiome.
http://www.paediatric-in-bildern.de/bildbeitraege/Propanolol1_cremer.pdf
(abgerufen am 30.01.2012 21:40 Uhr)
- 19 Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ, Hemangioma Investigator Group. Infantile Hemangiomas: An Emerging Health Issue Linked to an Increased Rate of Low Birth Weight Infants. J Pediatr 2008;153:712-715
- 20 Enjolras O. Special symposium: Management of hemangiomas. Pediatr Dermatol 1997;14:58-60
- 21 Enjolras O, Gelbert F. Superficial hemangiomas: Assosiations and management. Pediatr Dermatol 1997;14:173-179
- 22 Ernemann U, Hoffmann J, Grönwäller E, Breuninger H, Rebmann H, Adam C, Reinert S. Hämangiome und vaskuläre Malformationen im Kopf- und Halsbereich-Differentialdiagnostik, Klassifikation und Therapie. Radiologie 2003; 43:958-966
- 23 Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: Clinical application of a new classification, J Pediatr Surg 1983;18(6):894-900
- 24 Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB, Guidelines/ Outcomes Committee. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol 1997;37:631-637
- 25 Gampper TJ, Morgan RF. Vascular Anomalies: Hemangiomas. Plast and Reconstr Surg 2002;110:572-585
- 26 Grantzow R. Differentialtherapie von Hämangiomen. Monatsschr Kinderheilkd 2004; 152:38-41

- 27 Grantzow R. Chirurgische Therapie von Hämangiomen. Monatsschrift Kinderheilkd 2004; 152:23-28
- 28 Grantzow R, Schmittenbecher P, Cremer HJ, Höger P, Rößler J, Hamm H, Hohenleutner U. Hemangiomas in infancy and childhood. JDDG 2008; 4(6):324-329
- 29 Grantzow R. Hämangiome - Vielfalt Ihrer Form und Therapie. <http://www.paediatric-in-bildern.de/bildbeitraege/Haemangiom.pdf> (abgerufen am 30.01.2012 21.50 Uhr)
- 30 Greve B, Raulin C. Laser- und Lichttherapie von vaskulären Hautveränderungen. Hautarzt 2006; 57:537-550
- 31 Hellwig S, Petzoldt D, König K, Raulon C. Aktueller Stand der Lasertherapie in der Dermatologie. Hautarzt 1998; 49:690-704
- 32 Hinguera S, Gordley K, Metry D.W, Stal S. Management of Hemangiomas and Pediatric Vascular Malformations. Journal of Craniofacial Surg 2006; 17:783-789
- 33 Hohenleutner U, Bäuml W, Karrer S, Michel S, Landthaler M. Die Behandlung kindlicher Hämangiome mit dem blitzlampengepumpten gepulsten Farbstofflaser. Hautarzt 1996; 47:183-189
- 34 Hohenleutner U. Möglichkeiten und Grenzen der Lasertherapie. In: Benigne Gefäßfehl- und Neubildungen der Haut - Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. Landthaler M., Hohenleutner U., Vogt T (Hrsg.). Blackwell Verlag, Berlin, Wien. 2002; pp. 91-98
- 35 Hohenleutner U, Landthaler M. Laser-Therapie im Kindesalter. In: Pädiatrische Dermatologie. Taupe H, Hamm H (Hrsg.). Springer Verlag Berlin Heidelberg 2006; pp. 743-751
- 36 Hohenleutner U, Landthaler M, Hamm H, Sebastian G. Hemangiomas of infancy and childhood. JDDG 2007;5:334-338
- 37 Horster S. Spontanremission von Hämangiomen. Ludwig-Maximilians-Universität München 2003
- 38 Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated Hemangiomas: clinical characteristics and response to therapie. J Am Acad Dermatol 2001; 44:962-972
- 39 Lasjaunias P. Haemangiomas. In: Vascular Diseases in Neonates, Infants and Children. Lasjaunias P (Hrsg.) Springer Verlag Berlin Heidelberg 1997; pp 565-589

- 40 Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J-B, Taieb A. Propanolol for severe hemangiomas in infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51
- 41 Lieb W, v. Scheven A. Hämangiome im Lidbereich. *Ophthalmologe* 2001; 98:1209-1225
- 42 MacArthur CJ. Head and neck hemangiomas of infancy. *Curr Opin Otolaryngology Head Neck Surgery* 2006; 14:397-405
- 43 Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69(3):412-422
- 44 North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31:11-22
- 45 Offergeld C, Schellong S, Hackert I, Schmidt A, Hüttenbrink K.-B. Interstitielle Nd:YAG-Lasertherapie. *HNO* 2002; 50:46-51
- 46 Pandey A, Gangopadhyay A.N, Upadhyay V.D. Evaluation and Management of Infantile Hemangioma: An Overview. *Ostomy Wound Management* 2008; 54:16-29
- 47 Poetke M, Philipp C, Berlien H.-P. Die Behandlung von Hämangiomen im Säuglings- und Kindesalter mit dem blitzlampengepumpten Farbstofflaser-Kutane versus gemischte kutan-subkutane Hämangiome. *Hautarzt* 2001; 52:120-127
- 48 Poetke M, Urban P, Philipp C, Berlien H.-P. Laserbehandlung bei Hämangiomen – Technische Grundlagen und Möglichkeiten, *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; 152:7-15
- 49 Potthoff IK. Der Stellenwert der Lasertherapie in der Behandlung venöser Malformationen im Kopf-, Halsbereich. *Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn* 2008
- 50 Preeyanont P, Nimsakul N. The Nd:YAG Laser Treatment of Hemangioma. *J of Clin Med & Surg* 1994;12:225-229
- 51 Reinhardt D. Hämangiome - Geleitwort der Schriftleitung, *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; 152:5-6
- 52 Rompel R, Hohenleutner U. Lasertherapie. In: *Operative Dermatologie*. Petres J, Rompel R (Hrsg.). Springer Berlin Heidelberg 2007; pp. 147-157
- 53 Sachs L, Hedderich J. *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. Sachs L. (Hrsg.) 11. Aufl. Springer 2009, Heidelberg, S. 181-188

- 54 Schweiger-Kabesch A, Deml M, Kurnik K, Kammer B, Schmidt H. Hämangiome – Glukokortikoid- und Interferontherapie. Monatsschr Kinderheilkd 2004; 152:29-37
- 55 Schwinger T. Retrospektive Studie über den Therapieerfolg der Nd:YAG-Laser- und der Kontaktkryotherapie bei Hämangiomen. Friedrich-Schiller-Universität Jena 2003
- 56 Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich H, Rogers R, Folkman J, Ezekowitz RAB. Cellular markers that distinguish the phases of hemangiomas during infancy and childhood. J Clin Invest 1994; 93:2357-2364
- 57 Tsang MW, Garzon MC, Frieden IJ. How to measure a Growing Hemangioma and Assess Response to Therapy. Pediatr Dermatol 2006;23:187-190
- 58 Ulrich H, Bäuml H, Hohenleutner U, Landthaler M. Neodymium-YAG Laser for hemangiomas and vascular malformations – long term results. JDDG 2005;3:436-440
- 59 Vlachakis I, Gardikis S, Michailoudi E, Charissis G. Treatment of hemangiomas in children using a Nd :YAG laser in conjunction with ice cooling of the epidermis: techniques and results. BMC Pediatrics 2003;3:2
<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/3/2>
- 60 Werner JA, Bien S, Dünne A-A, Seyberth H, Folz B, Lippert BM. Fortgeschrittene extrakranielle Hämangiome und vaskuläre Malformationen. Dtsch Arztebl 2002; 99:188-193
- 61 Werner JA. Hämangiome und vaskuläre Malformationen-Klassifikation, Diagnostik und Therapie. HNO 2003; 51:12-15
- 62 Willenberg T, Baumgartner I. Vaskular Birthmarks. VASA 2008; 37:5-17
- 63 Williams HB. Facial Bone Changes with Vascular Tumors in Children. Plast Reconstr Surg 1979; 63:309-316
- 64 <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/prematurebabies.html> (abgerufen am 30.01.2012 21:15 Uhr)

8. Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die stets freundliche Betreuung bei dieser Arbeit möchte ich mich ganz herzlich bedanken bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. R. Grantzow, der immer für mich erreichbar war und mir mit seinem kompetenten Rat jederzeit zur Verfügung stand.

Großer Dank gilt auch meiner Mutter, die mir finanziell mein Medizinstudium überhaupt erst ermöglicht hat und mich nicht nur bei dieser Dissertation unermüdlich motiviert hat.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Kathrin Samweber, erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
„Retrospektive Studie über die Anwendung des Nd:YAG-Lasers in der Therapie von
Hämangiomen im Kindesalter“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen
sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der
Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder
in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen
Grades eingereicht wurde.

München, 24.11.2016